

# **Studien zur Totalsynthese von Pristinamycin II<sub>A</sub> und Synthese biologischer Synthons**

**Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

dem  
Fachbereich Chemie  
der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

M. Sc.  
**Peter Sušnik**  
aus Maintal Dörnigheim

Marburg 2020

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2015 bis August 2020 unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. Ulrich Koert am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg angefertigt.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer 1180)

als Dissertation am 27.10.2020.

angenommen.

Erstgutachter: Prof. Dr. Ulrich Koert

Zweitgutachter: Prof. Dr. Paultheo von Zezschwitz

Eingereicht am: 07.09.2020

Tag der mündlichen Prüfung: 30.10.2020



*Meinen Eltern*



*“Organic chemistry just now is enough to drive one mad. It gives the impression of a primeval tropic forest, full of the most remarkable things, a monstrous and boundless thicket, with no way to escape, into which one may well dread to enter.”*

– Friedrich Wöhler in einem Brief an Berzelius, 1835 –

## Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celcius	CSA	Campher-10-sulfonsäure
2,2-DMP	2,2-Dimethoxypropan	Cy	Cyclohexyl
6-dEB	6-Deoxyerythronolid B	d	Abstand
18-Krone-6	1,4,7,10,13,16-Hexaoxycyclooctadien	<i>d.r.</i>	<i>diastereomeric ratio</i>
Å	Ångström	DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
Abb.	Abbildung	dba	Dibenzylidenacetone
Äq.	Äquivalente	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-en
Ala	Alanin	DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
Ac	Acetyl	DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
ACP	Acetyl-Carrier Protein	DEBS	6-Deoxyerythronolid B Synthase
AG	Arbeitsgruppe	DH	Dehydratase
APCI	<i>atmospheric-pressure chemical ionization</i>	DHQP	Dihydroquinidin
Ar	Aryl	DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
AS	Aminosäure	DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester
AT	Acyltransferase	DIPA	Diisopropylamin
BBBPy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridin	DIPEA	Diisopropylethylamin
Bn	Benzyl	DMBOM	3,4-Dimethoxybenzylmethylether
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl	DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
<i>brsm.</i>	<i>based on recovered starting material</i>	DME	Dimethoxyethan
Bu	Butyl	DMF	Dimethylformamid
cat.	<i>catalytic</i>	DMP	DESS-MARTIN Periodinan
calc.	<i>calculated</i>	DMPU	Dimethylpropylenharnstoff
CBS	COREY-BAKSHI-SHIBATA	DMSO	Dimethylsulfoxid
Cbz	Benzoylcarbonyl	DMTMM	4-(4,6-Dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholinium-chlorid
CDI	Carbodiimidazol		
CoA	Coenzym A		
COSY	<i>correlation spectroscopy</i>		
Cp	Cyclopentadien		

# Abkürzungsverzeichnis

dpen	1,2-Diphenylethylen-1,2-diamin	HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i>
EDCI	1-Ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimid Hydrochlorid	HRMS	<i>high resolution mass spectroscopy</i>
ee	<i>enantiomeric excess</i>	HSNAc	<i>N-Acetylcysteamin</i>
EI	Elektronenstoß-Ionisation	HSQC	<i>hetereonuclear single quantum coherence</i>
eq.	<i>equivalents</i>	HWE	HORNER-WADSWORTH-EMMONS
ER	Enoylreduktase	HYTRA	( <i>S</i> )-(-)-2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethyl-acetat
ESI	Elektrospray Ionisation	FT-IR	FOURIER-transform infrared spectroscopy
<i>et al.</i>	<i>et alii, et aliae</i> (lat. und andere)	IBX	2-Iodoxybenzoesäure
Et	Ethyl	IC	<i>inhibitory concentration</i>
EtOAc	Ethylacetat	Imid	Imidazol
Fmoc	Fluorenylmethyloxyl-carbonyl	IR	Infrarotspektroskopie
g	Gramm	<i>J</i>	Kopplungskonstante
Gdm	Geldanamycin	Kat.	Katalysator
GHOSEZ-R.	1-Chlor- <i>N,N</i> ,2-trimethyl-1-propenylamin	KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
h	Stunde	KO'Bu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
HANTZSCH	Diethyl-1,4-dihydro-2,6-dimethyl-3,5-pyridindicarboxylat	KR	Ketoreduktase
-ester		KS	Ketosynthase
HAT	<i>hydrogen atom transfer</i>	L	Liter
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-hexafluorophosphat	LAH	Lithiumaluminiumhydrid
Hex	<i>n</i> -Hexan	lat.	lateinisch
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>	LDA	Lithiumdiisopropylamin
HMDS	Hexamethyldisilazan	LG	<i>leaving group</i>
HMPA	Hexamethylphosphorsäure-triamid	LM	Lösungsmittel
		M	molar
		m.p.	<i>melting point</i>
		m/z	Masse/Ladung
		MBS	<i>mutational biosynthesis</i> , Mutasynthese



# Abkürzungsverzeichnis

mCPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure	PG	<i>protecting group</i>
Me	Methyl	Ph	Phenyl
MeCN	Acetonitril	Pht	Phthaloyl
MEM	2-Methoxyethoxymethyl	Piv	Pivaloyl
MEQ	4-Methyl-2'-quinolyl	PKS	Polyketidsynthase
min	Minute	PMB	<i>para</i> -Methoxybenzyl
MLS	Makrolide, Lincosamide, Streptogramine	Pn	Phoslactomycin
MM2	<i>force field energy</i> <i>minimization</i>	ppm	<i>parts per million</i>
MOM	Methoxymethyl	PPTS	Pyridinium- ( <i>p</i> -toluolsulfonat)
MRE	Multiresistente Erreger	Pro	Prolin
mRNA	<i>messenger ribonucleic acid</i>	PTC	Peptidyl-Transferase- Komplex
Ms	Mesyl	<i>p</i> TsOH/ <i>p</i> TSA	<i>para</i> -Toluolsulfonsäure
MS, ms	Molsieb, <i>molecular sieves</i>	Py, py	Pyridin, pyridine
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	<sup>i</sup> Pr	<i>iso</i> -Propyl
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid	PyBOP	Benzotriazol-1-yl- oxytripyrrolidino- phosphonium-hexafluoro- phosphat
NH(T)K	NOZAKI-HIYAMA(-TAKAI)- KISHI	quant.	quantitativ
NMM	4-Methylmorpholin	$\rho$	Dichte
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon	R	Rest/Substituent
NMR	Kernresonanzspektroskopie	<i>rac.</i>	racemisch
NOESY	<i>nuclear OVERHAUSER</i> <i>enhancement and exchange</i> <i>spectroscopy</i>	R <sub>f</sub>	Retentionsfaktor
OTf	Triflat	RedAl	Natrium-bis(2-methoxy- ethoxy)-aluminium-dihydrid
P	Pristinamycin	RT, rt	Raumtemperatur, <i>room</i> <i>temperature</i>
<i>p</i> ABSA	4-Acetamidobenzolsulfonyl azid	sat.	<i>saturated</i>
Pc	Phthalocyanin	SARs	<i>structure-activity</i> <i>relationship studies</i>
<i>p</i> -cymene	1-Methyl-4-(propan-2-yl)- benzol	Ser	Serin
PDB	Precursor-dirigierte Biosynthese		

## Abkürzungsverzeichnis

SNAc	<i>N</i> -Acetylcysteamin	Ts	Tosyl
T3P	Propanphosphorsäure-anhydrid	$t_R$	Retentionszeit
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphenylsilyl	u	atomare Masse
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl	VRE	Vancomycin-resistente <i>Enterococci</i>
TCBC	2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid	w%	weight%
TCCA/	Trichlorisocyanursäure	T, $\vartheta$	Temperatur
TCICA		X	Halogen, Abgangsgruppe
TDMPP	Tris-(2,6-dimethoxyphenyl)-phosphin		
TE	Thioesterase		
TES	Triethylsilyl		
Tf	Trifluormethansulfonyl/ Triflyl		
TFA	Trifluoressigsäure		
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid		
THF	Tetrahydrofuran		
THP	Tetrahydropyran		
TLC	<i>thin layer chromatography</i>		
TMS	Trimethylsilyl		
Tol, tol	Toluol, toluene		
Tsdpen	<i>N</i> - <i>p</i> -Tosyl-1,2-diphenylethylendiamin		
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -Butyl		
tRNA	<i>transfer ribonucleic acid</i>		
Troc	2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl		

## Inhaltsverzeichnis

I	Allgemeine Einleitung.....	1
I.I	Naturstoffe als Wirkstoffe.....	1
I.II	Naturstoffsynthese.....	3
Teil A: Studien zur Totalsynthese von Pristinamycin II <sub>A</sub>		
A.1	Einleitung .....	6
A.1.1	Struktureller Aufbau von Streptograminen .....	6
A.1.2	Wirkmechanismus von Streptogramin-Antibiotika .....	8
A.1.3	Vorangegangene Totalsynthesen.....	11
A.2	Zielsetzung .....	13
A.3	Retrosynthetische Analyse .....	14
A.4	Synthesedurchführung.....	15
A.4.1	Synthese des Bausteins A.....	15
A.4.2	Synthese des Bausteins B.....	18
A.4.3	Synthese des Bausteins C.....	26
A.4.4	Verknüpfung der Bausteine A, B und C .....	32
A.4.5	Studien zur Verknüpfung der Bausteine AB und C .....	39
A.5	Zusammenfassung.....	56
A.6	Summary .....	59
A.7	Experimenteller Teil.....	62
A.7.1	Vorbemerkungen zum Experimentellen Teil .....	62
A.7.2	Synthesis of reagents and starting materials .....	64
A.7.3	Synthesis of Building Block A.....	67
A.7.4	Synthesis of Building Block B .....	73
A.7.5	Synthesis of Building Blocks C .....	85
A.7.6	Linkage of Building Blocks A, B and C .....	120

### Teil B: Synthese biologischer Synthons

B.1	Einleitung .....	143
B.1.1	Diversifizierung von Naturstoffen .....	143
B.1.2	Precursor-dirigierte Biosynthese und Mutasyntese.....	147
B.2	Zielsetzung .....	151
B.3	Retrosynthetische Analyse .....	153
B.3.1	Phoslactomycin PKS Synthons .....	153
B.3.1	DEBS Synthons.....	153
B.4	Synthesedurchführung.....	154
B.4.1	Synthese der Phoslactomycin PKS Synthons.....	154
B.4.2	Synthese der DEBS Synthons .....	159
B.5	Zusammenfassung.....	164
B.6	Summary .....	166
B.7	Experimenteller Teil.....	168
B.7.1	Vorbemerkungen zum Experimentellen Teil .....	168
B.7.2	Synthesis of Synthons for Phoslactomycin Essays .....	168
B.7.3	Synthesis of Synthons for DEBS Essays.....	194
II	Literaturverzeichnis.....	210

# I Allgemeine Einleitung

## I.I Naturstoffe als Wirkstoffe

In der Historie der medizinischen Chemie spielen Naturstoffe als Quelle pharmakologisch aktiver Substanzen eine besonders wichtige Rolle. Auch zur heutigen Zeit greift die Pharmakologie auf Naturstoffe als Leitstrukturen für die Entwicklung neuer, hoch potenter Medikamente zurück.<sup>[1,2]</sup> Da die natürliche Bildung im biologischen Kontext geschieht, ist der Prozentsatz biologisch aktiver Substanzen deutlich höher als bei synthetisch generierten. Somit besetzen sie einen komplementären Bereich des *chemical space* und bieten die Grundlage für diverse klinisch geprüfte Therapeutika auf dem heutigen Markt.<sup>[3,4]</sup> Mehr als 75% aller verwendeten antibakteriellen (Antibiotika) und schätzungsweise 50% aller Krebsmedikamente lassen sich auf Naturstoffe oder deren Derivate zurückführen.<sup>[2]</sup> Jedoch ist die Identifizierung vielversprechender Naturstoffe meist schwierig und damit kostenintensiv. In den letzten Jahrzehnten haben Pharmakonzerne ihre Hoffnungen in kleinere synthetische Verbindungen gelegt, getrieben von der Einführung der kombinatorischen Chemie.<sup>[5]</sup> Die Synthese neuer Wirkstoffe wie des Epothilon-Derivats ZK-EPO (**1**) und Eribulin Mesylat (**2**) als Halichondrin B Analogon (siehe I.II) für die Behandlung von Brustkrebs, zeigte jedoch die Überlegenheit der Totalsynthese im Sinne des flexiblen Aufbaus neuartiger Strukturen (Abbildung 1). Doch sind solche Beispiele eher die Seltenheit.<sup>[6,7]</sup>

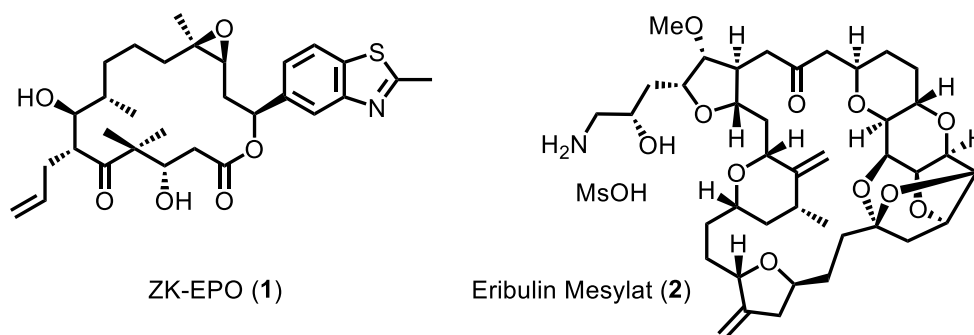


Abbildung 1: Strukturen synthetischer Wirkstoffe ZK-EPO (**1**) und Eribulin (**2**).

Durch die hohe Komplexität vieler Wirkstoffe ist die Bereitstellung ausreichender Mengen für klinische Anwendung und die Erstellung von Bibliotheken für *structure-activity relationship studies* (SARs) oftmals problematisch. Die unbestreitbare Notwendigkeit der Identifizierung neuer Leitstrukturen führte, durch Kooperation von Naturstoffsynthese und kombinatorischer Chemie, schlussendlich zu einem neuen Trend der Synthesestrategien.<sup>[1]</sup>

Dabei sind die Kultivierung der produzierenden Organismen mit anschließender Extraktion, oder eine hoch konvergente Synthesestrategie im Labor, die gängigsten Methoden, um genügend Material zu gewinnen. Daran gekoppelte, gezielte Modifikation lässt diverse (semi-)synthetische Analoga mit verbesserten Eigenschaften zugänglich werden.<sup>[6,8]</sup> Da sich die steigende Antibiotika-Resistenz über die letzten Jahrzehnte zu einem der größten Probleme des Gesundheitswesens entwickelt hat, liegt es an Forschung und Industrie die Schnittmenge von synthetischer Chemie und Mikrobiologie zu erweitern und diese im Kampf gegen rasant mutierende Krankheitserreger zu nutzen.<sup>[9]</sup>

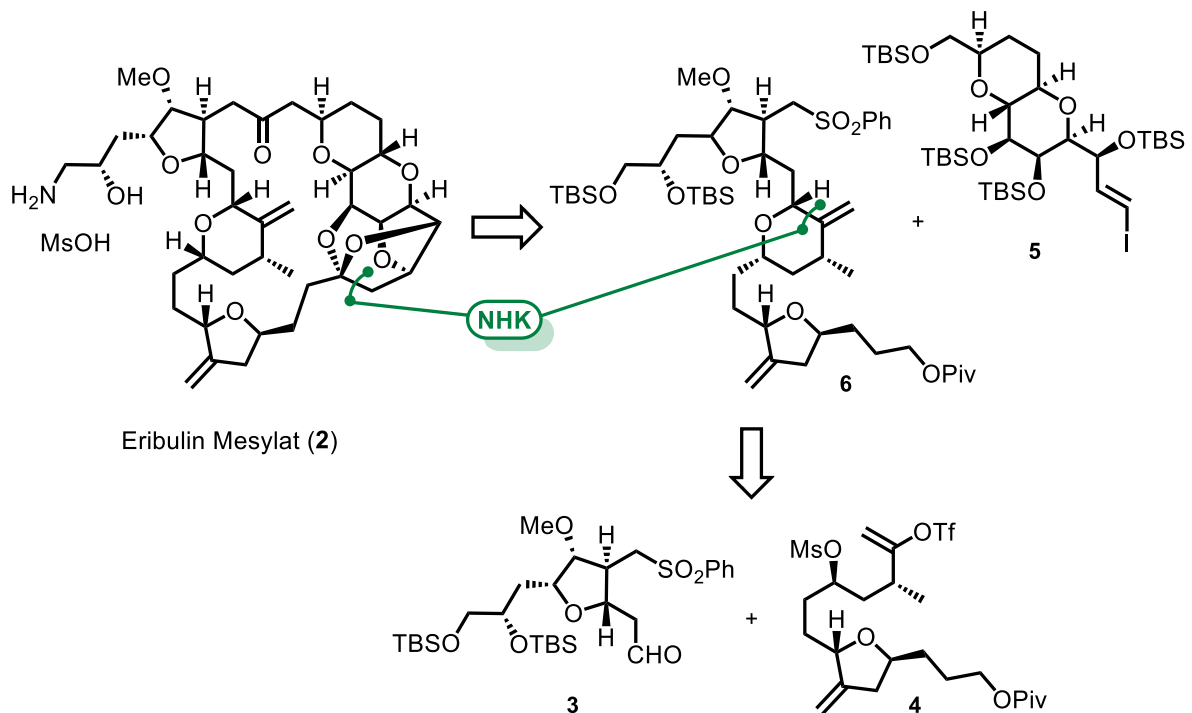
Im Laufe dieser Arbeit soll auf Naturstoffsynthese im Allgemeinen (Abschnitt I.II), spezifischer bezogen auf Streptogramine (Abschnitt A.1.3) und auf die Diversifizierungsmöglichkeiten von Naturstoffen (Abschnitt B.1.1) eingegangen werden.

## I.II Naturstoffsynthese

*“Organic chemistry just now is enough to drive one mad. It gives the impression of a primeval tropic forest, full of the most remarkable things, a monstrous and boundless thicket, with no way to escape, into which one may well dread to enter.”* – FRIEDRICH WÖHLER.

Mit diesen Worten drückte 1835 F. WÖHLER seine Verzweiflung gegenüber der stetig größer werdenden Komplexität in der Struktur von Naturstoffen aus. Doch einige Zeit später legte die Strukturtheorie von KEKULÉ den Grundstein für Generationen von Chemikern, selbst hoch komplexe Strukturen zu synthetisieren und zu modifizieren.<sup>[3]</sup> Die Fähigkeit zelluläre Prozesse zu inhibieren oder selektiv zu beeinflussen, steigerte das Interesse an Naturstoffen weit über die Chemie hinaus. Biologisch aktive Substanzen mit einzigartigen Eigenschaften waren spätestens mit der Entdeckung von Penicillin als erstes Antibiotikum, Atropin als Parasympatholytikum oder den Mitose-Hemmstoff Colchicin aus der medizinischen Chemie und Pharmakologie nicht mehr wegzudenken.<sup>[3]</sup>

Die Entdeckung vieler Wirkstoffe basiert bis heute zum größten Teil auf der Isolierung und Charakterisierung aus Pflanzenextrakten. Diese scheinbare Fülle an chemischer Diversität von aktiven Substanzen wurde 1991 von FIRN *et al.* in ihrer *Screening*-Hypothese genauer beleuchtet. Dem Model liegt eine einfache Überlegung zu Grunde: Potente biologische Aktivität zu besitzen ist für Moleküle eine seltene Eigenschaft.<sup>[3]</sup> Diese seltene Eigenschaft war bereits Anfang des 20. Jahrhunderts Triebkraft für Totalsynthesen zur Strukturaufklärung. Als wohl bedeutendster Chemiker im Bereich der Naturstoffsynthese leistete R. B. WOODWARD Pionierarbeit. Im Forschungsgebiet der Antibiotika gelten Synthesen von Chinin,<sup>[10]</sup> Cholesterin,<sup>[11]</sup> Cortison,<sup>[12]</sup> Erythromycin,<sup>[13]</sup> Prostaglandin<sup>[14]</sup> und Vitamin B<sub>12</sub><sup>[15]</sup> bis heute als Meilensteine. Als moderner Vertreter von vermarkteten Naturstoffen hoher Komplexität stellt Eribulin Mesylat (**2**), mit über 60 Stufen die längste Wirkstoffsynthese dar (Schema 1).<sup>[7]</sup> Trotz der Länge des Synthesewegs, ermöglicht es die Bereitstellung von mehreren Kilogramm des Substrats. Der konvergente Ansatz basiert auf den Bausteinen **3**, **4** und **5**, wobei deren Darstellung Gegenstand mehrerer Optimierungs-Synthesen war.<sup>[7]</sup> Schlüsselschritt ist hier die nach KISHI benannte NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion (NHK) der Bausteine **5** und **6**, die auch im großen Maßstab gute Ausbeuten liefert. Die gezeigte Eribulin-Synthese lässt sich in vereinfachter Form von den Halichondrin-Synthesen von KISHI *et al.* ableiten.<sup>[16,17]</sup> Diese, zusammen mit der Taxol-Synthese von NICOLAOU *et al.*<sup>[18]</sup> bzw. HOLTON *et al.*<sup>[19]</sup>, sind bemerkenswerte Beispiele für hochkomplexe Wirkstoffsynthesen.



Schema 1: Synthesebausteine in der Prozess-Synthese von Eribulin Mesylat (**2**) im Kilogramm-Maßstab.

Solche Synthesen stellen jedoch auch Ausnahmen in Bezug auf Anwendbarkeit im industriellen Maßstab dar. Die hohe strukturelle Komplexität birgt Limitierungen wie die Darstellung in ausreichenden Mengen, als auch die Generierung von Substrat-Bibliotheken. Häufig werden komplexe, klinisch relevante Wirkstoffe aus biologischer Quelle oder Fermentation gewonnen, welche durch Semisynthese modifiziert werden können. Als Beispiel dient klinisch relevantes Erythromycin A (**7**), welches aus *Saccharopolyspora erythraea* gewonnen wird (Abbildung 2). Das Krebs-Medikament Taxotere® (**8**) hingegen, ist ein semisynthetisches Derivat von Paclitaxel, welches durch Seitenketten-Veresterung des Biosynthese-Intermediats 10-Deacetylbaccatin III dargestellt wird. 10-Deacetylbaccatin III kann aus den Eiben *Taxus brevifolia* und *Taxus baccata* gewonnen werden.<sup>[6,20]</sup>

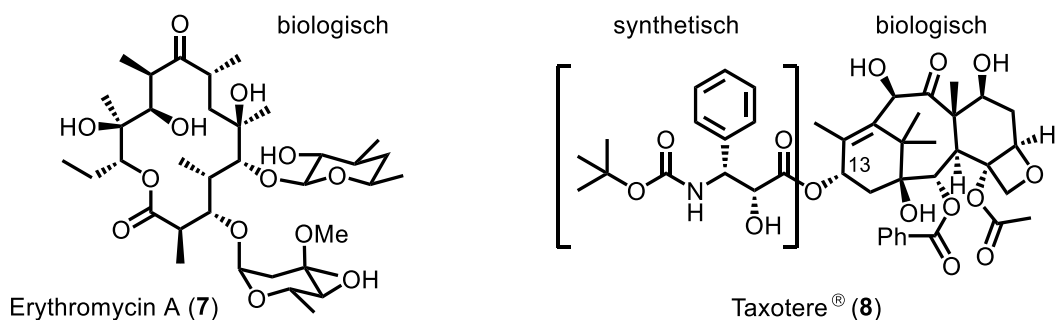


Abbildung 2: Strukturen des biologisch gewonnen Erythromycin A (**7**) und semisynthetischen Taxotere® (**8**).



Zu WOODWARD's Zeiten war der Gesichtspunkt der Strukturaufklärung die Hauptaufgabe der Naturstoffsynthese. Heutzutage dient sie, durch Entwicklung moderner spektroskopischer Methoden, eher zur strukturbasierten Reaktivitäts-Untersuchung und Weiterentwicklung von Methoden. Mit der Naturstoffsynthese als leistungsfähiges Instrument können somit immer komplexere Struktur motive aufgebaut und diversifiziert werden, welche neue Möglichkeiten im Wirkstoffdesign eröffnet.



## **Teil A**

### **Studien zur Totalsynthese von Pristinamycin II<sub>A</sub>**



## A.1 Einleitung

### A.1.1 Struktureller Aufbau von Streptograminen

Strukturell diverse und komplexe Makrozyklen zeigen unter den natürlich abgeleiteten Wirkstoffen eine bemerkenswerte Effektivität. Durch ihre strukturelle Komplexität zeigen sie hoch selektive Protein-Wechselwirkungen, die mit *small molecule* Präparaten oft nur schwierig zu erreichen sind. Damit einher geht die hohe systemische Exposition, wodurch nur geringe Dosierungen für gute orale Bioverfügbarkeit nötig sind. Durch ihre intrinsische Aktivität dienen sie zusätzlich als effektive Modelle, um Wirkmechanismen zu verstehen und rationales Wirkstoffdesign zu fördern.<sup>[21,22]</sup>

Wichtige Ziele der strukturbasierten Entwicklung von Medikamenten sind die bakterielle Protein-Translation und Ribozyme. Eine Klasse von Antibiotika, welche an das aktive Zentrum der Ribosomen bindet, stellen dabei Streptogramine dar. Sie werden von der Bakteriengattung *Streptomyces* produziert und lassen sich in zwei Gruppen A und B unterteilen. Dabei werden beide Gruppen von der gleichen Spezies in einem Verhältnis von etwa 70:30 produziert.<sup>[23]</sup> Streptogramine der Gruppe A **9**, wie Madumycin II (**10**), Pristinamycin II<sub>A</sub> (**13**), und das semisynthetische Dalfopristin (**14**), zeichnen sich dabei durch eine hybride Peptid/Polyketid-Struktur aus (Tabelle 1).<sup>[24,25]</sup> Vertreter der Gruppe B **15**, wie Pristinamycin I<sub>A</sub> (**16**), Pristinamycin I<sub>B</sub> (**18**) und semisynthetisches Quinupristin (**17**), sind cyclische hepta- oder hexa-Depsipeptide (Tabelle 2).<sup>[25]</sup>

Tabelle 1: Beispiele zum strukturellen Aufbau von Streptograminen aus Gruppe A.

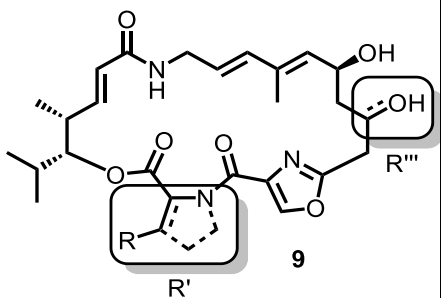









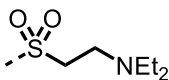

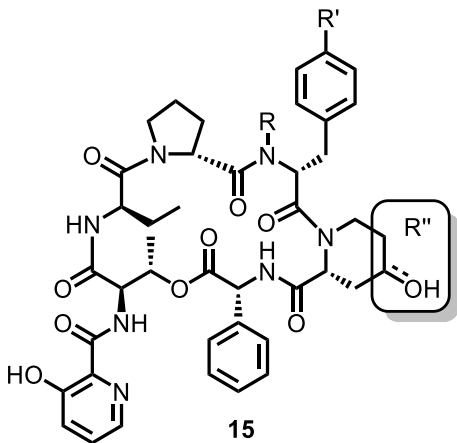

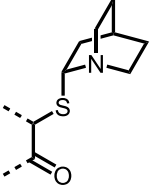

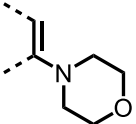
Streptogramine Gruppe A	R'	R	R''	Bezeichnung
 <p style="text-align: center;"><b>9</b></p>		H		Madumycin II ( <b>10</b> )
		H		Pristinamycin II <sub>B</sub> ( <b>11</b> )
		H		Flopristin ( <b>12</b> )
		H		Pristinamycin II <sub>A</sub> ( <b>13</b> )
				Dalfopristin ( <b>14</b> )

Tabelle 2: Beispiele zum strukturellen Aufbau von Streptograminen aus Gruppe B.

Streptogramine Gruppe B	R	R'	R''	Bezeichnung
 <p>15</p>	Me	-NMe <sub>2</sub>		Pristinamycin I <sub>A</sub> (16)
	Me	-NMe <sub>2</sub>		Quinupristin (17)
	Me	-NHMe		Pristinamycin I <sub>B</sub> (18)
	Me	-NHMe		Linopristin (19)

Pristinamycine (P, auch Virginiamycine genannt) zeigen eine potente antibiotische Aktivität gegenüber Methicillin-, Erythromycin- und Vancomycin-resistenten *S. aureus*. Aus *Streptomyces pristinaespiralis* lässt sich Pristinamycin als 70:30 Gemisch bestehend aus PII/PI isolieren.<sup>[26,27]</sup> Durch die Einführung hydrophiler Substituenten an beiden Komponenten des Gemisches, erhöht sich die Hydrophilie, wodurch die Handhabbarkeit (orale Verabreichung) und Effektivität des Präparats deutlich gesteigert werden.<sup>[28]</sup> Aus dem Gemisch PII<sub>A</sub> (13)/PI<sub>A</sub> (16) lässt sich durch Einführung eines Sulfonylamin- bzw. Chinuclidinthiol-Restes das semisynthetische Kombinations-Antibiotikum Dalfopristin (14)/Quinupristin (17) darstellen, welches unter dem Handelsnamen Synercid® auf dem Markt ist (USA und Kanada). Es wurde in den Vereinigten Staaten 1999 zugelassen und wird zur Behandlung von Gram-positiven bakteriellen Infektionen verwendet.<sup>[27]</sup> Ein weiteres Beispiel für diversifizierte Präparate stellt der Wirkstoffkandidat NXL103 der Firma Novexel dar. Aus dem natürlichen PII<sub>B</sub> (11)/PI<sub>B</sub> (18) Gemisch lassen sich durch Einführung eines Fluors und eines Morpholin-Restes Flopristin (12) und Linopristin (19) synthetisieren, welche sich 2009 als Kombination in Phase II-Studien befand.<sup>[29–31]</sup> Kombinations-Präparate aus Streptograminen der Gruppe A und B inhibieren die Translation von Bakterien. Getrennt wirken beide bakteriostatisch, aber in Kombination synergetisch, wodurch eine bakterizide Inhibition resultieren kann.<sup>[24]</sup> Der genauere Wirkmechanismus wird im folgenden Teil behandelt.

### **A.1.2 Wirkmechanismus von Streptogramin-Antibiotika**

Makrolide, Lincosamide und Streptogramine (MLS) sind wichtige Inhibitoren für bakterielle Proteinsynthese. Letztgenannte sind dabei einzigartig unter den Ribosom-adressierenden Präparaten: Einzeln zeigen Streptogramine der Gruppe A und B eine (schwache) bakteriostatische, in Kombination jedoch mögliche bakterizide Wirkung. Dabei interagieren MLS-Antibiotika größtenteils mit dem Elongationsprozess der Translation in der 50S-Untereinheit des Ribosoms.<sup>[22,30,32]</sup>

Die Proteinsynthese findet im Cytoplasma der Zellen am Ribosom statt, welches sich aus einer kleineren 30S und eine größeren 50S-Einheit zusammensetzt (Abbildung 3, A). Diese bilden im Initiationsprozess einen mRNA-Komplex aus, wobei diese durch Transkription der DNA die Basenkodierung für die Primärstruktur von Proteinen enthält.<sup>[21,27]</sup> Das Ribosom lässt sich hauptsächlich in drei tRNA-Bindungsstellen unterteilen, welche sich über beide Untereinheiten erstrecken: Die (A) Aminoacyl/Akzeptor-, (P) Peptidyl/Donor- und (E) Exit-Stelle. Zusätzlich liegt der Peptidyl-Transferase-Komplex (PTC) als aktives Zentrum an der Schnittstelle von A- und P-Stelle. Gebildete Peptide verlassen das Ribosom über einen 100 Å großen, hydrophoben Tunnel auf der Rückseite des PTCs.<sup>[33]</sup> Im Initiationsschritt wird Formylmethionin-tRNA an der P-Stelle gebunden, wonach Aminoacyl-tRNAs (a-tRNA) nur noch an der A-Stelle binden (Abbildung 3, A). Diese tragen Aminosäuren (AS), welche mit drei komplementären Basen codiert sind. Somit wird garantiert, dass passend zur mRNA-Strang-Kodierung die richtigen Aminosäuren eingebaut werden. Im nächsten Schritt kommt es zur Elongation, wobei im PTC die Peptidbindung gebildet wird (b). Dabei wird das Peptid auf die A-gebundene a-tRNA übertragen, und dieses anschließend im Translokationsschritt (c) auf die P-Stelle übertragen. Die unbesetzte p-tRNA kann zeitgleich auf die E-Stelle übertragen werden, und anschließend das Ribosom verlassen (d). Dieser Prozess durchgeht Zyklen bis zum Erreichen des Stop-Codons, wodurch die Elongation terminiert wird.<sup>[27,34,35]</sup>

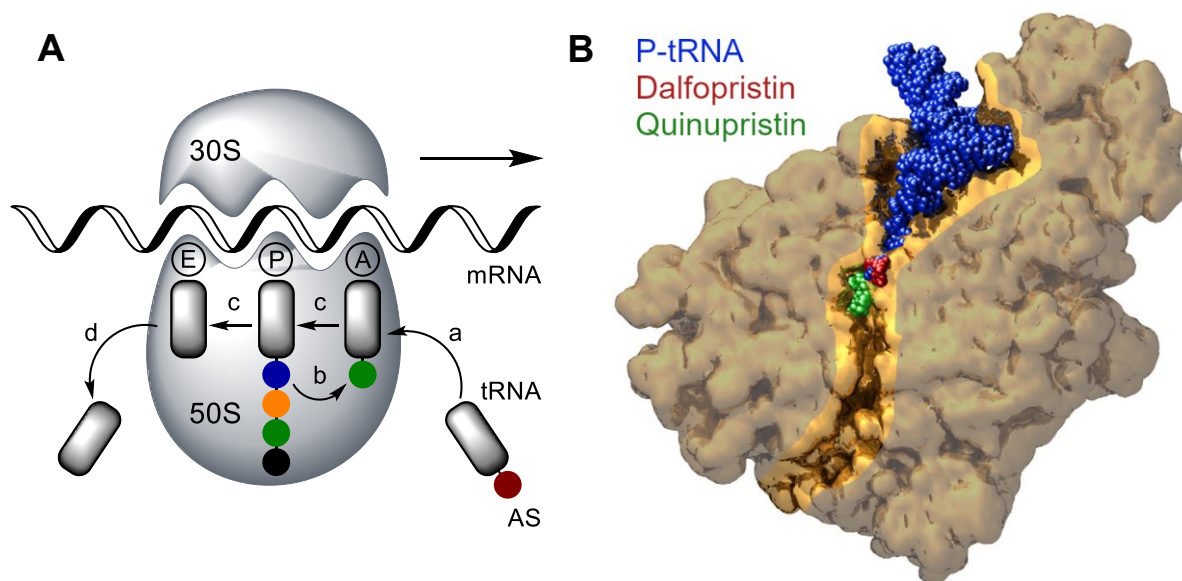


Abbildung 3: A) Allgemeine schematische Darstellung des Translationsprozesses am Ribosom (A = Akzeptorstelle, P = Peptidyl-/Donorstelle, E = Exitstelle, AS = Aminosäure, a = Binden einer a-tRNA, b = Ausbildung der Peptidbindung, c = Translokation, d = Exit von tRNA). B) Bindungsverhältnisse von Synercid® am Ribosom (rot = Dalfopristin, grün = Quinupristin, blau = p-tRNA, gold = Exit-Tunnel).

Streptogramine der Gruppe A binden nur in Abwesenheit von a-tRNAs am PTC und blockieren die Substratbindung sowohl an Akzeptor- als auch Donorstelle. Dadurch werden frühe Schritte der Elongation inhibiert. Zusätzlich bewirkt die Bindung konformationelle Änderung der 50S-Einheit, welches eine Aktivitätssteigerung von Streptograminen der Gruppe B um das 100 fache ermöglicht.<sup>[22]</sup> Typ B Streptograminen hingegen ist es möglich, in allen Schritten der Proteinsynthese am Ribosom zu binden. Die Verlängerung von Peptiden ist somit gestört und führt zum Freisetzen unvollständiger Sequenzen.<sup>[22]</sup> Im Falle von Synercid® bindet Dalfopristin (**14**, rot) am PTC und ermöglicht die Bindung von Quinupristin (**17**, grün) (Abbildung 3, B). Somit werden sowohl a-tRNA Bindung an der A-Stelle, als auch die Bildung der Peptidbindung und damit Elongation inhibiert. Antagonismus zwischen Erythromycin und Streptograminen der Gruppe B wurde für die Bindung an der 50S-Untereinheit untersucht. Beide Antibiotika haben einen ähnlichen Wirkmechanismus, wobei die Bindungsstärke von Erythromycin höher ist und Streptogramine der Gruppe B aus dem 50S-Komplex verdrängt. In Gegenwart von Streptograminen aus Gruppe A konnte diese Substitution jedoch nicht beobachtet werden und wies im zellfreien System des *Escherichia coli* Strangs den bis 1992 höchst datierten Wert für Bindungsaffinität auf.<sup>[36]</sup>



Trotz der hohen Wirksamkeit von Streptogramin-Antibiotika, waren bereits kurz nach der Einführung von Synercid® einige Resistenzmechanismen bekannt. Die Vermutung liegt nahe, dass Resistenzen auf jahrzehntelangen Gebrauch in der Landwirtschaft zurückzuführen sind.<sup>[27]</sup> Hauptsächlich gibt es drei verschiedene Antibiotika-Resistenzmechanismen: (i) Beeinträchtigte Permeabilität der Präparate durch modifizierte Permeasen bzw. Anwesenheit von Efflux-Pumpen, (ii) Inaktivierung von Antibiotika durch intra- oder extrazelluläre Enzyme, und (iii) Veränderung der Zielstruktur. Im Falle von MLS Antibiotika tritt der letztgenannte Resistenzmechanismus am häufigsten auf, welcher durch Gen-Mutation der Kodierung für Ribosom-Untereinheiten auftritt. Das Auftreten von mutierten Zielstrukturen wird durch vermehrte Anwendung des Antibiotikums begünstigt: Der nach einer Behandlung „überlebende“ Bakterienstamm hat einen Selektionsvorteil und kann sich als resistenter Stamm vermehren. Somit gelten Präparate wie Synercid® als Reserveantibiotika.<sup>[37]</sup>

Heutzutage wird wenig Forschung in Richtung neuartiger Präparate betrieben. Die meisten Infektionen können mit diversen Medikamenten behandelt werden, wodurch die Gewinnmarge für kostspielig neu entwickelte Wirkstoffe gering ist. Das vermehrte Auftreten von Resistenzen bis hin zu multi-resistenten Erregern (MRE) wird durch mangelnde Diversität an Präparaten zusätzlich begünstigt. Selbst mit der Einführung von Präparaten mit neuartigen Wirkmechanismen muss nicht die Frage gestellt werden, ob sich Resistenzen entwickeln, sondern nur wann sie auftreten werden. Es gibt bislang keine Lösung für den Kampf gegen die Antibiotika-Resistenz. Jedoch liegt es an Forschung und Entwicklung durch Kontinuität und Kreativität mit der unnachgiebigen natürlichen Evolution Schritt zu halten.

### A.1.3 Vorangegangene Totalsynthesen

Die aufkommende Antibiotika-Resistenz in den 1980er Jahren, vor allem durch Auftreten von Vancomycin-resistenten *Enterococci* (VRE), weckte neues Interesse an der Antibiotika-Entwicklung in der pharmazeutischen Chemie. Dies führte zur Entwicklung von semisynthetischen Analoga der Pristinamycine (Synercid®), als auch deren Totalsynthesen. Streptogramin-Synthesen der Gruppe B wurden bereits in den 80er Jahren publiziert.<sup>[38,39]</sup> Ab Mitte der 90er Jahre gelang ebenfalls die Synthese von Vertretern aus Gruppe A. Eine Übersicht verschiedener Strategien zum synthetischen Aufbau des Makrozyklus **9** aus Gruppe A ist in Abbildung 4 gezeigt. Als Makrozyklisierungs-Reaktionen sind in der Literatur Amidierungen, Kreuzkupplungen und BARBIER-artige Zyklierungen bekannt. Auch die Olefinmetathese zum Aufbau der Dien-Einheit ist möglich, soll hier aber nicht näher behandelt werden.<sup>[40]</sup> Die Synthese von P II<sub>B</sub> (**11**) von SCHLESSINGER *et al.* aus dem Jahre 1995, stellt die erste Totalsynthese eines Streptogramins der Gruppe A dar.<sup>[41]</sup> Zusammen mit vorangegangenen Synthesestudien, sollte diese als Grundstein für weitere Totalsynthesen dienen.

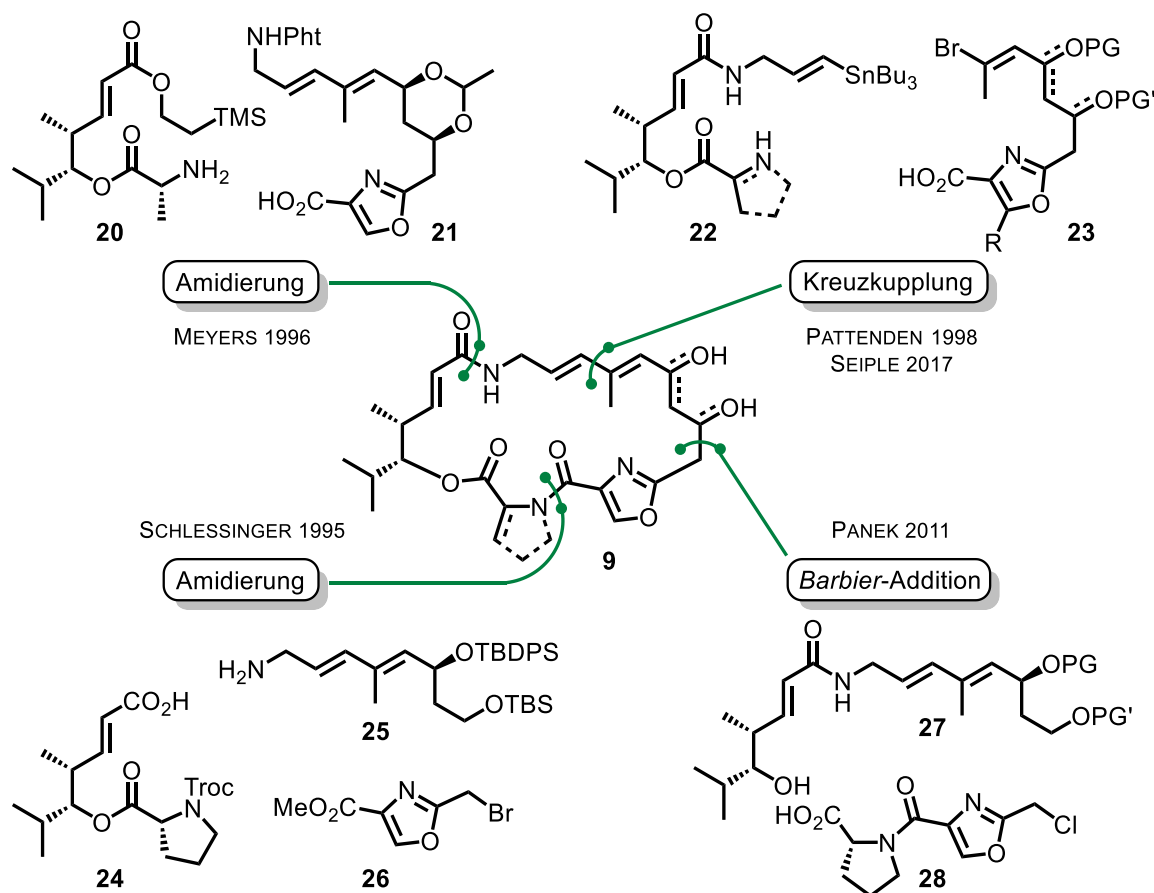


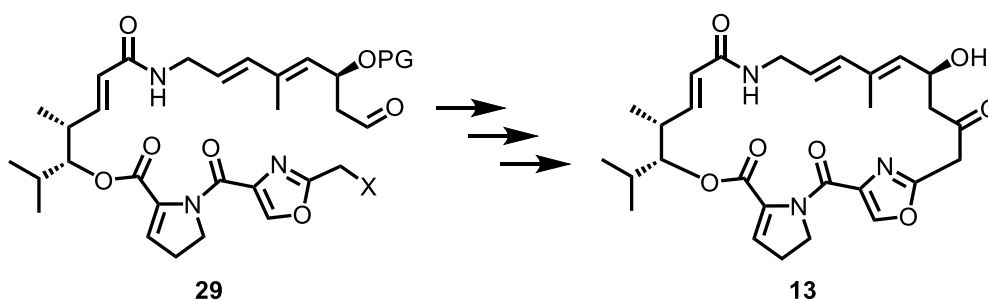
Abbildung 4: Übersicht bekannter Totalsynthesen von Pristinamycinen **9** mit Makrozyklisierungs-Reaktionen.

Die Gruppe um SCHLESSINGER zeigte einen konvergenten Ansatz im Aufbau des Makrozyklus, mit einer Amidierung zwischen der D-Prolin-Einheit und der Oxazolsäure als Ringschluss

(Abbildung 4).<sup>[41]</sup> Nach Amidierung der Säure **24** und des Amins **25**, konnte das Oxazolbromid **26** Zink-vermittelt an den Aldehyd addiert werden, welcher zuvor aus dem primären *tert*-Butyldimethylsilyl (TBS)-Alkohol durch Entschützung und Oxidation generiert werden konnte. Als Nachteil ist hier die Notwendigkeit einer Schützung des entstehenden Alkohols zu werten. Eine anschließende Oxidation zum Keton führte bei Verseifung des Oxazolesters zur Eliminierung des *tert*-Butyldiphenylsilyl (TBDPS)-Alkohols. Somit waren zusätzliche Schützung und Entschützung notwendig. Dieses Problem besteht in der Synthese von Madumycin II (**10**) nicht, wie 1996 von MEYERS *et al.* gezeigt wurde.<sup>[42]</sup> Im Gegensatz zu SCHLESSINGER *et al.* werden hier zwei Bausteine **20** und **21** in umgekehrter Reihenfolge verknüpft. Zuerst erfolgte die Amidierung zwischen der D-Alanin-Einheit in **20** und der Oxazolsäure in **21**. Anschließend konnte die Makrozyklisierung, nach Entschützung des Esters und Amins, unter Kupplungsbedingungen erreicht werden. Dies stellt die erste Synthese von Madumycin II (**10**) dar, birgt jedoch längliche Synthesesequenzen des Bausteins **21**. Zusätzlich konnte eine Kontamination des Naturstoffs durch ein Doppelbindungsisomer (8-10%) nicht verhindert werden, welches durch die Hydrolyse des Dioxans zu erklären ist. Kurze Zeit später wurde eine Synthese von Anhydropristinamycin II<sub>B</sub> der Gruppe um PATTENDEN veröffentlicht, welche sich ebenfalls auf zwei Vorläuferbausteine **22** und **23** zurückführen lässt.<sup>[43]</sup> Analog zu MEYERS *et al.* werden beide Bausteine durch Amidierung verknüpft und anschließend die Makrozyklisierung in einem neuen Ansatz via Kreuzkupplung zwischen Stannan in **22** und Vinylbromid in **23** erreicht. Den gleichen Ansatz verfolgte 2017 die Gruppe um SEIPLE, welche eine modulare und skalierbare Synthese von Streptograminen der Gruppe A präsentiert.<sup>[44]</sup> Diese Publikation vereint alle gewonnen Erkenntnisse von über 30 Jahren Forschung an Streptograminen und ihrer Synthese. Der Stannan-Baustein **22** kann modular mit D-Alanin, D-Prolin und Dehydroprolin aufgebaut werden, und bildet nach Verknüpfung mit geschütztem Oxazol-Baustein **23** (R = Trimethylsilyl, TMS), den Vorläufer zur Makrozyklisierung via Kreuzkupplung. Somit war auch eine erstmalige Synthese von PII<sub>A</sub> (**13**) möglich, welches sich nur in der Dehydroprolin-Einheit von PII<sub>B</sub> (**11**) unterscheidet. Erwähnenswert ist als letztes Beispiel die Synthese von PII<sub>B</sub> (**11**) der Gruppe um PANEK, die als Ringschluss eine BARBIER-artige Zyklisierung realisierten.<sup>[45]</sup> Die konvergente Synthese läuft nach Veresterung der Bausteine **27** und **28** auf ein Oxazol-Halogenid heraus, welches in einer Samarium-vermittelten Addition an den korrespondierenden Aldehyd zum Makrozyklus reagiert. Dies stellt bis dato die größte Zyklisierung über eine BARBIER-artige Addition an Carbonyle dar und sollte dieser Arbeit als Motivation dienen.

## A.2 Zielsetzung

Das Ziel des vorliegenden Projekts war die Entwicklung eines konvergenten totalsynthetischen Zugangs zu Pristinamycin II<sub>A</sub> (**13**), welcher zu Beginn dieser Arbeit unbekannt war. Die synthetische Herausforderung lag dabei in der Synthese der Dehydroprolin-Funktionalität und der Frage des Zeitpunkts zum Aufbau dieser. Zusätzlich sollte untersucht werden, ob die BARBIER-artige Zyklisierung nach PANEK *et al.* ausgehend von Haloaldehyd **29** auch auf PII<sub>A</sub> (**13**) übertragbar ist (Schema 2).

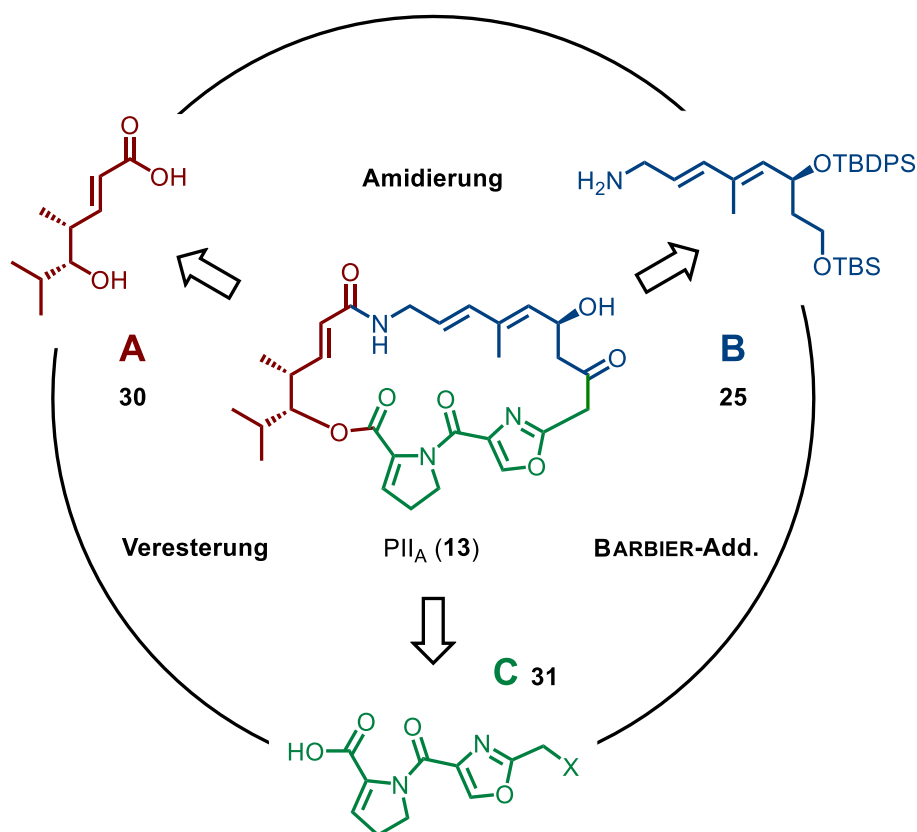


Schema 2: Umsetzung des Halo-Aldehyds **29** in einer BARBIER-artigen Zyklisierung.

Der Ansatz Pristinamycine auf drei synthetische Bausteine zurückzuführen, wäre eine hoch konvergente Lösung, um auch eine hohe Skalierbarkeit zu gewährleisten. Die Herausforderung liegt dabei in der Verknüpfung der einzelnen Bausteine und die damit einhergehende Toleranz gegenüber diversen funktionellen Gruppen.

### A.3 Retrosynthetische Analyse

Der totalsynthetische Zugang zu Pristinamycin II<sub>A</sub> (**13**) sollte möglichst konvergent gestaltet werden, wobei die drei gezeigten Bausteine A **30**, B **25** und C **31** als Vorläufer dienen könnten (Schema 3). Zwar ist die Synthese der Bausteine A **30** und B **25** literaturbekannt, jedoch sollte eine verkürzte Route zur Darstellung von B **25** etabliert werden. Die Herausforderung lag im Aufbau der Dehydroprolin-Einheit des Bausteins C **31**, in der Verknüpfungs-Reihenfolge der Bausteine und der abschließenden Makrozyklisierung über eine BARBIER-artige Addition.



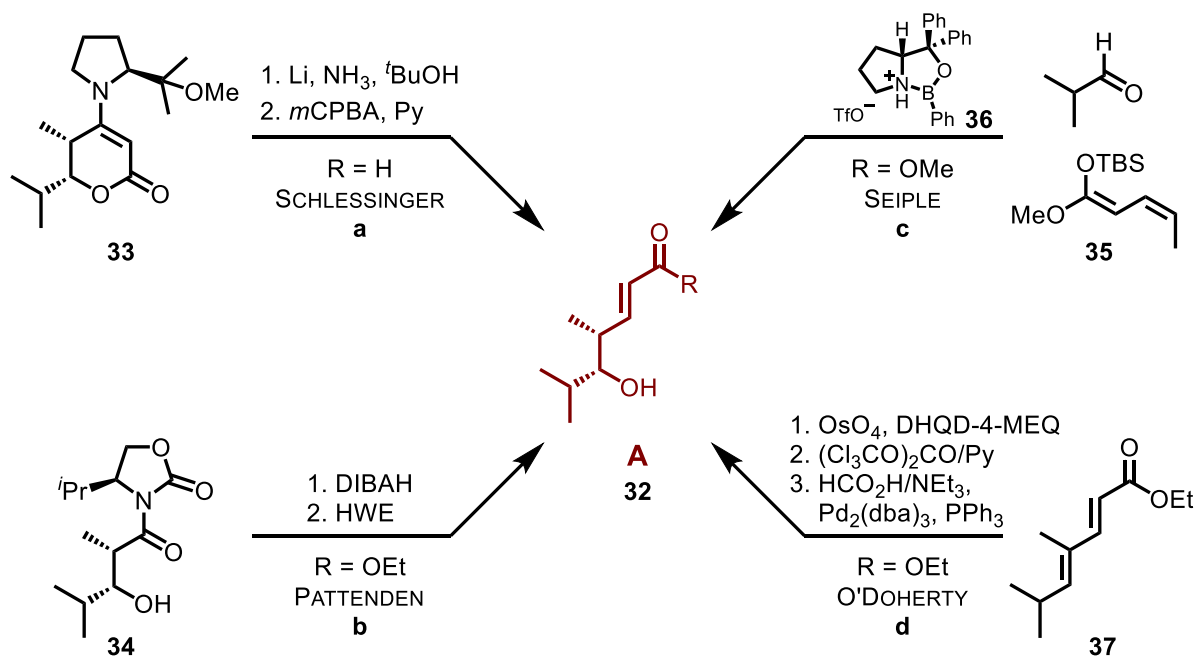
Schema 3: Retrosynthetische Betrachtung von Pristinamycin II<sub>A</sub> (**13**).

Der stereoselektive Aufbau des Bausteins A **30** lässt sich über EVANS-Aldol-, mit anschließender HORNER-WADSWORTH-EMMONS-Reaktion (HWE) realisieren. Im Falle des Bausteins B **25** ist eine Synthese über zehn bzw. zwölf Stufen literaturbekannt.<sup>[41]</sup> Die Darstellung könnte hier durch einen Kreuzkupplungs- oder *chiral pool*-Ansatz deutlich vereinfacht werden. Baustein C **31** sollte dabei analog zur Literaturlage über ein Chlormethyl-Oxazol aufgebaut werden.<sup>[45]</sup> Über einen Imin-Vorläufer wäre dann die Einführung der Dehydroprolin-Einheit möglich.

## A.4 Synthesedurchführung

### A.4.1 Synthese des Bausteins A

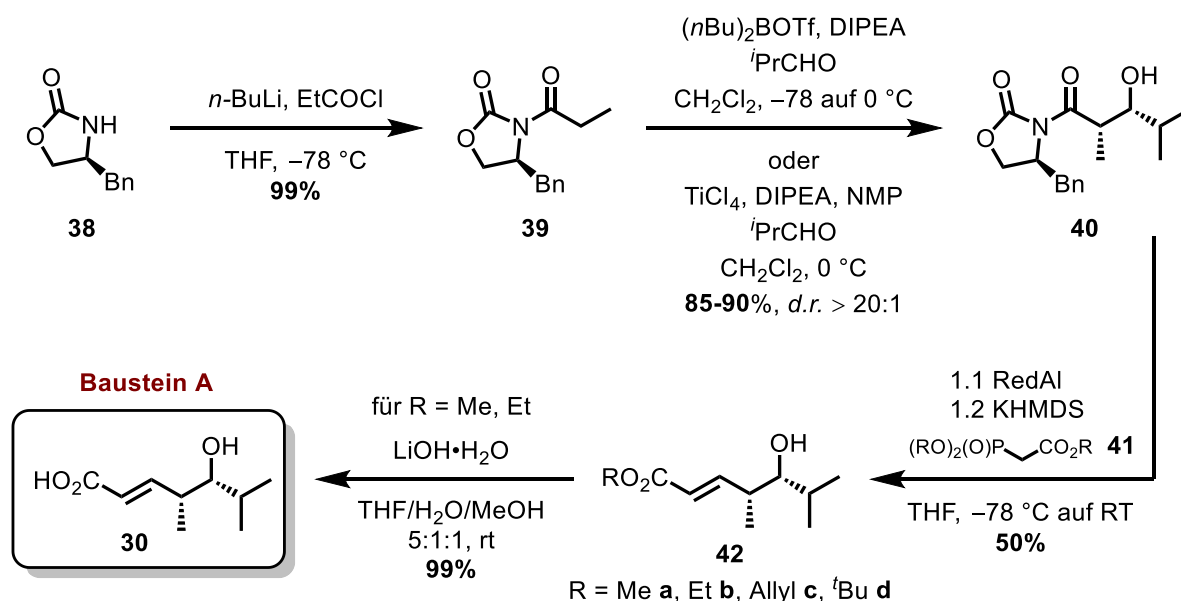
Der stereoselektive Aufbau des Bausteins A **32** ist in der Literatur über verschiedene Wege etabliert (Schema 4). Unter Verwendung von chiralen Auxiliaren lässt sich dabei durch Aldol-Addition die *syn*-Konfiguration in **33** und **34** im darstellen (a, b).<sup>[41,45]</sup> Zusätzlich sind moderne katalytische Varianten der MUKAIYAMA-Reaktion ausgehend von **35** mit chiraler LEWIS-Säure **36** (c)<sup>[44]</sup>, als auch asymmetrische Hydrierungs-Ansätze ausgehend von Dien **37** (d)<sup>[46]</sup> bekannt. In dieser Arbeit wurde der Aldol-Ansatz unter Verwendung des EVANS-Auxiliars gewählt (b).<sup>[47]</sup> Gegenüber den zwei letztgenannten Methoden bietet dieser den Vorteil, dass der Enantiomerenüberschuss des Esters **32** (R = OEt) über die Diastereoselektivität der Aldol-Reaktion bestimmt werden kann. Zusätzlich diente Oxazolidinon **34** als Ausgangsmaterial für diverse Aldol-Produkte im Laufe dieser Arbeit.



Schema 4: Literaturbekannte Synthesen des Bausteins A **32**.

Ausgehend vom kommerziell erhältlichen Oxazolidinon **38** konnte nach quantitativer Acetylierung zu **39**, die Aldol-Addition mit *Isobutyraldehyd* durchgeführt werden (Schema 5). Bei den bekannten Bedingungen wird Di-*n*-butyl-borontriflat ((*n*Bu)<sub>2</sub>BOTf) als LEWIS-Säure in Gegenwart von Diisopropylethylamin (DIPEA) bei niedrigen Temperaturen verwendet, um selektiv das *E*-Enolat zu bilden. Nach ZIMMERMANN-TRAXLER und EVANS *et al.* konnte so das Diastereomer **40** in guter Ausbeute und Diastereoselektivität isoliert werden (*d.r.* > 20:1).<sup>[47]</sup>

Die Reproduzierbarkeit dieser Umsetzung war jedoch problematisch, da kommerziell erhältliche Lösungen von  $(n\text{Bu})_2\text{BOTf}$  in Dichlormethan geringe Stabilität aufweisen und somit zu schlechten Diastereoselektivitäten führten. Die Synthese von  $(n\text{Bu})_2\text{BOTf}$  ausgehend von Tributylboran und Trifluormethansulfonsäure (TfOH) sicherte bei Lagerung unter inerter Atmosphäre eine selektive Umsetzung.<sup>[48]</sup> Jedoch ist der Kostenfaktor der Ausgangskemikalien zu berücksichtigen, wodurch als Substitution  $\text{TiCl}_4$  verwendet wurde. In Kombination mit DIPEA und *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP) führte die vereinfachte Umsetzung in ähnlichen Ausbeuten und Selektivitäten zum *syn*-Hydroxyoxazolidinon **40**.<sup>[49]</sup>



Schema 5: Synthese des Bausteins A **30** über EVANS-Aldol Reaktion.

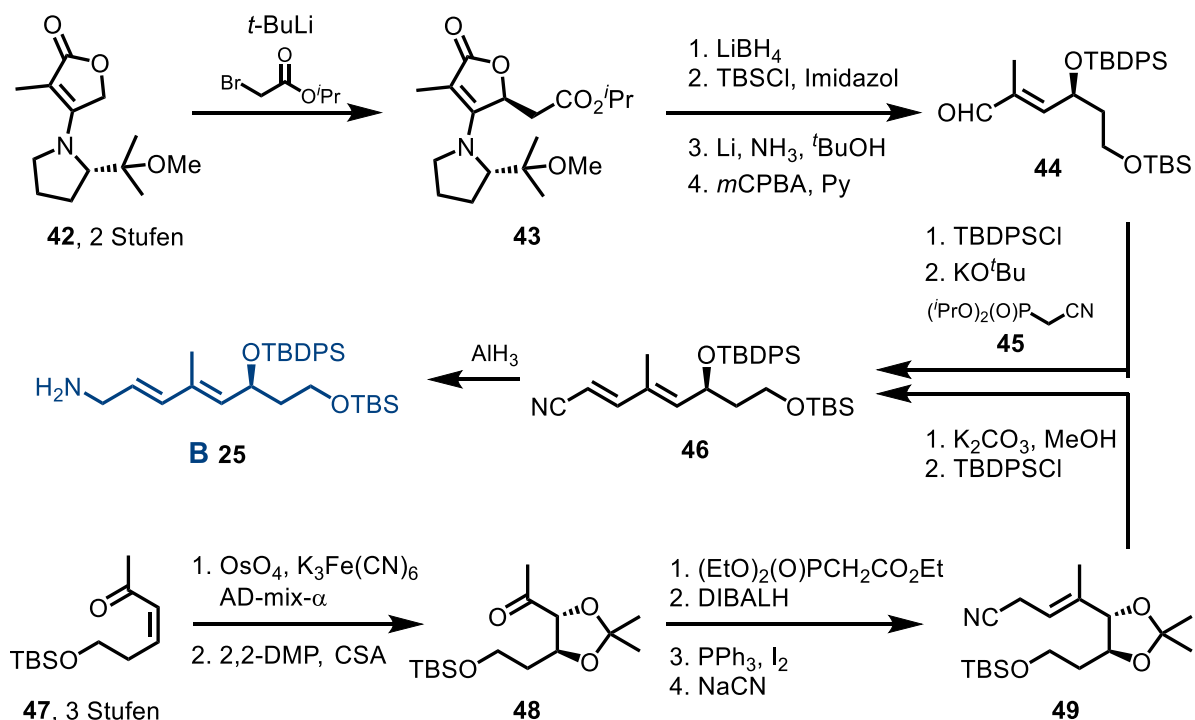
Die Abspaltung des Auxiliars zeigte mit Natrium-bis(2-methoxyethoxy)-aluminiumhydrid (RedAl<sup>®</sup>) die besten Ergebnisse (Schema 5), wodurch die anschließende Einführung der Doppelbindung über HWE-Reaktion möglich war. Die höchsten Ausbeuten wurden dabei durch Implementierung einer *one pot* Reaktionsabfolge erreicht: Nach vollständiger Bildung der Aluminium-alkoxy-Spezies *in situ*, wurde das HWE-Reagenz **41** in Lösung bei tiefen Temperaturen hinzugegeben. Somit konnten verschiedene Ester **42a-d** in moderater Ausbeute über formal zwei Stufen dargestellt werden. Im Falle der Methyl- bzw. Ethyl-Ester konnte nach Verseifung mit Lithiumhydroxid die Säure **30** in quantitativer Ausbeute erhalten werden.

Baustein A **30** konnte somit über formal fünf Stufen in einer Gesamtausbeute von 44% mit einem Enantiomerenüberschuss von >95% *ee* dargestellt werden. Durch Verwendung verschiedener HWE-Reagenzien konnten modular unterschiedliche Ester dargestellt werden. Die katalytische Variante erzielt zwar höhere Ausbeuten in kürzerer Sequenz, wobei jedoch nur Enantiomerenüberschüsse von 87% *ee* zu verzeichnen sind.<sup>[44]</sup>



### A.4.2 Synthese des Bausteins B

Wie bereits im Abschnitt A.3 erwähnt, sind Synthesestrategien zum Aufbau des Dienamins **25** literaturbekannt. SCHLESSINGER *et al.* beschrieben erstmals die Darstellung des Strukturmotivs in der Totalsynthese von PII<sub>B</sub> (**11**, Schema 6).<sup>[41]</sup> Die Stereoinformation wurde 1996 durch eine neuartige Aldol-Addition unter Verwendung eines Pyrrolidin-Auxiliars eingeführt. Die Substitution an Isopropylbromacetat durch das vinyloge Urethan-Lacton **42** lieferte den Ester **43** als einziges Diastereomer. Nach Reduktion, TBS-Schützung und Reduktion des Lactons zum Lactol, konnte das Auxiliar oxidativ zum ungesättigten Aldehyd **44** eliminiert werden. Eine TBDPS-Schützung des sekundären Alkohols und anschließende HWE-Reaktion lieferte Nitril **46**. Bemerkenswerterweise zeigt die Reduktion des Nitrils zum Amin **25** mittels Alan (AlH<sub>3</sub>) selektiven Umsatz. Diese Synthese verzeichnet über acht Stufen eine sehr gute Gesamtausbeute von 27%, ausgehend von Urethan-Vorläufer **42**. Zuvor muss dieser jedoch in zwei Stufen dargestellt werden. Im Gegensatz dazu zeigt die modernere zwölfstufige Synthese von O'DOHERTY *et al.* in einer Gesamtausbeute von etwa 7% keine Verbesserung (Schema 6).<sup>[46]</sup> Die Stereoinformation wurde dabei durch eine SHARPLESS-Bishydroxylierung des Alkens **47** eingeführt. Nach Acetalisierung zu **48**, HWE-Reaktion und Nitril-Einführung zu **49** wurde zum Dien **46** eliminiert. Abschließend konnte ebenfalls mit Alan zum Amin **25** reduziert werden.

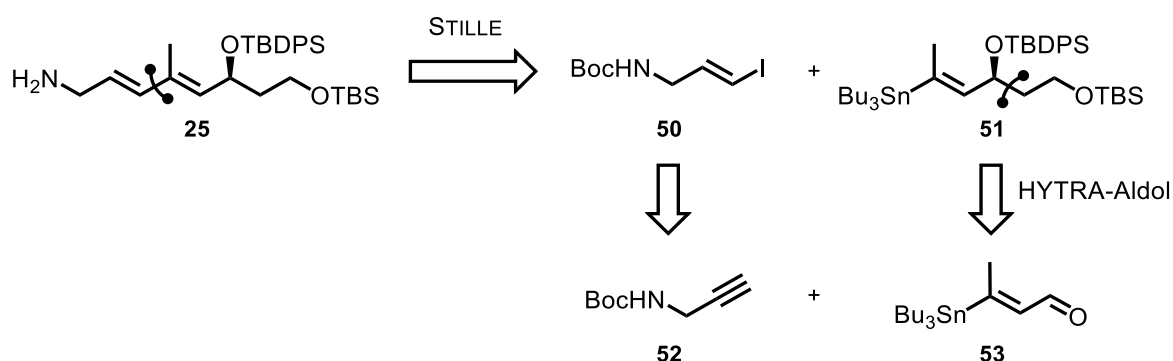


Schema 6: Literaturbekannte Synthesen des Bausteins **B 25**.<sup>[41,46]</sup>

Im Rahmen dieser Arbeit wurden drei alternative Strategien zur Darstellung des Dienamins **25** verfolgt. Dabei stellten sich drei Herausforderungen: Die Einführung der Stereoinformation, der Dien-Einheit und des Amins. Folgend sind die Kreuzkupplungs-, Alkin-Alkin- und *chiral pool*-Route beschrieben.

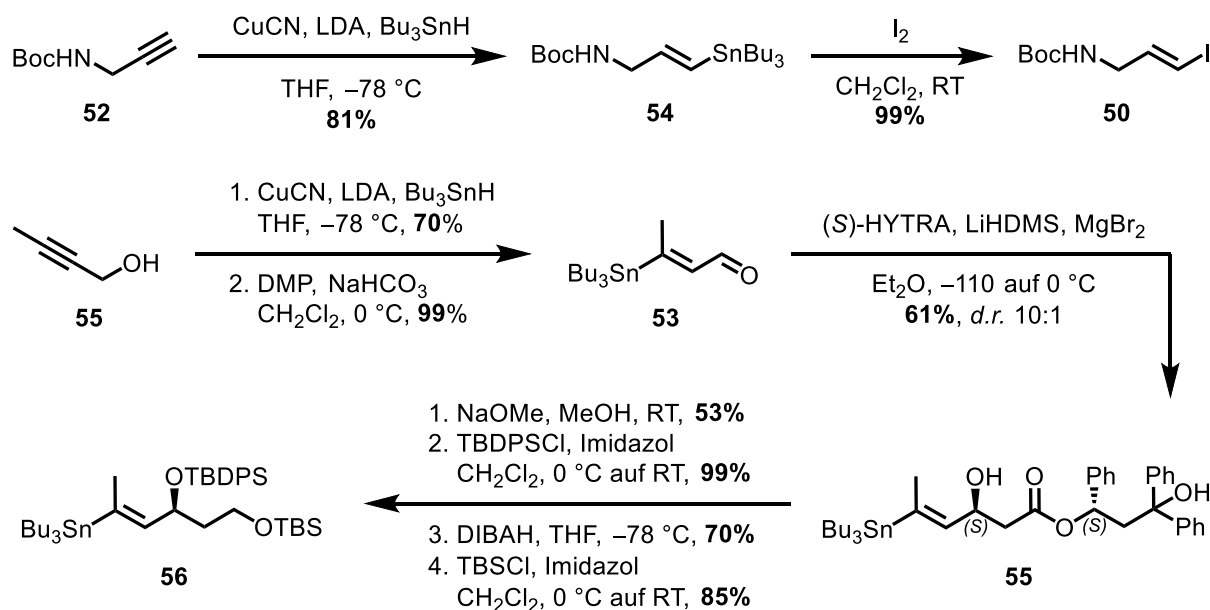
#### A.4.2.1 Kreuzkupplungs-Route

Im Zuge der Kreuzkupplungs-Route sollte die Dien-Einheit in **25** möglichst spät durch eine STILLE-Kupplung des Iodids **50** mit Stannan **51** aufgebaut werden (Schema 7). Vinyl iodid **50** lässt sich dabei ausgehend von Boc-Propargylamin **52** darstellen. Die Stereoinformation des Stannans **51** sollte hier durch eine 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethyl-acetat (HYTRA)-Aldol-Reaktion des Aldehyds **53** eingeführt werden.

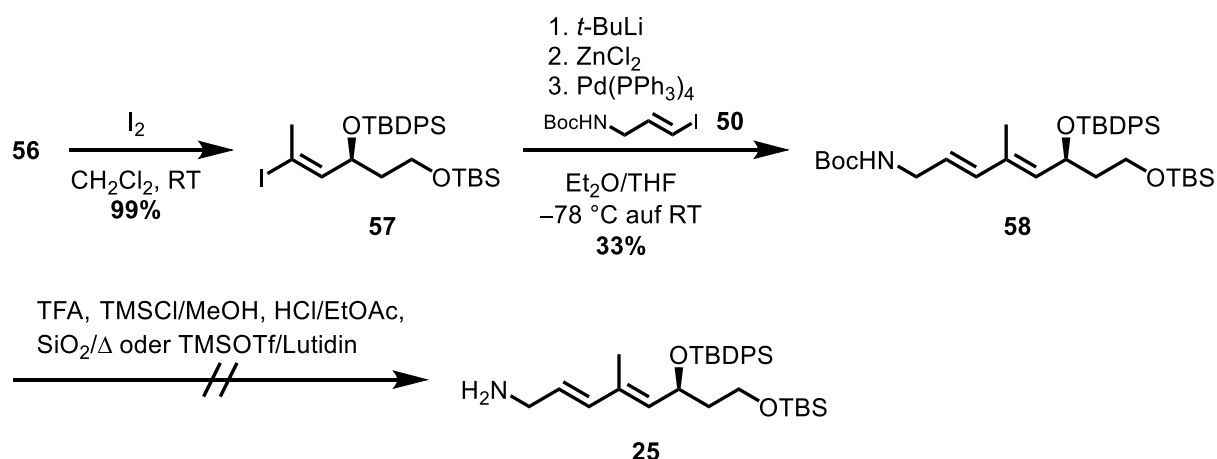


Schema 7: Retrosynthetische Betrachtung des Bausteins B **25** mittels Kreuzkupplung.

Im Zuge des konvergenten Ansatzes zum Aufbau des Bausteins B **25** wurde Propargylamin **52** in guter Ausbeute zum Stannan **54** hydrostannyliert (Schema 8). Anschließend erfolgte die Iodierung in quantitativer Ausbeute. Die Synthese des Aldehyds **53** erfolgte literaturgemäß ausgehend von Propargylalkohol **55**.<sup>[50]</sup> Nach Hydrostannylierung und Oxidation, konnte der Aldehyd **53** in einer HYTRA-Aldol Reaktion in moderater Ausbeute und moderatem Diastereomerenverhältnis von *d.r.* 10:1 zum Alkohol **55** umgesetzt werden. Die Abspaltung des Auxiliars mit Natriummethanolat führte zur Bildung des Esters in mäßiger Ausbeute, wonach eine TBDPS-Schützung in quantitativer Ausbeute durchgeführt wurde. Reduktion des Esters und TBS-Schützung lieferte Stannan **56**.

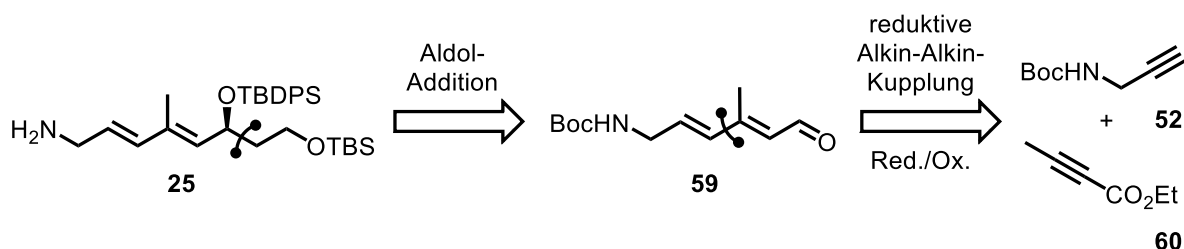

 Schema 8: Durchgeführte Synthese des Iodids **50** und Stannans **56**.

Die Kreuzkupplung beider Bausteine **50** und **56** unter STILLE-Bedingungen mit Palladiumacetat ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ) und Triphenylphosphin ( $\text{PPh}_3$ ) zeigte kaum Umsatz beider Bausteine. Eine moderate Ausbeute des Boc-geschützten Bausteins **58** lieferte jedoch die Umsetzung der Iodide **57** und **50** unter NEGISHI-Bedingungen (Schema 9):<sup>[51]</sup> Nach quantitativer Iodierung des Stannans **56** zum Iodid **57**, lieferte die Kupplung der *in situ* gebildeten Organozink-Spezies mit Iodid **50** das Boc-Amin **58** in einer Ausbeute von 33%. Die finale Boc-Entschützung war nicht möglich, da sowohl die TBS-Schutzgruppe als auch die Dien-Einheit Zersetzung unterlagen. Somit wurde diese Route keiner Optimierung unterzogen.


 Schema 9: Kreuzkupplung der Iodide **57** und **50** unter NEGISHI-Bedingungen.

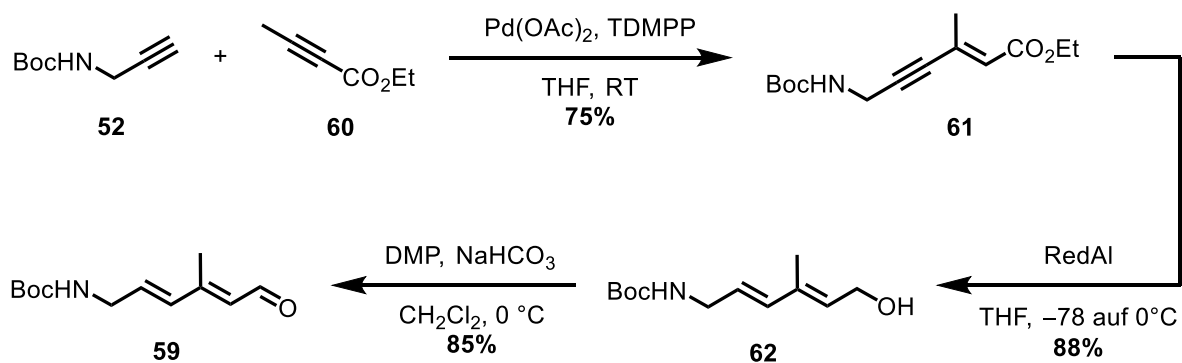
#### A.4.2.2 Alkin-Alkin-Route

Im Gegensatz zur Kreuzkupplungsroute sollte in einem alternativen Ansatz die Dien-Einheit des Bausteins **25** zu einem früheren Zeitpunkt aufgebaut werden. Ähnliche Reaktionen zum Aufbau dieses Strukturmotivs sind beschrieben, wobei die reduktive Alkin-Alkin-Kupplung der Alkine **52** und **60**, konjugierte Reduktion und Oxidation den Aldehyd **59** liefert (Schema 10).<sup>[52]</sup> Eine stereoselektive Aldol-Reaktion würde die Möglichkeit zum Aufbau des Alkohols in **25** bieten.



Schema 10: Retrosynthetische Betrachtung des Bausteins **25** mittels reduktiver Alkin-Alkin-Kupplung.

Ausgehend von den kommerziell erhältlichen Alkinen **52** und **60** ließ sich unter Palladiumkatalyse in guter Ausbeute Enin **61** isolieren (Schema 11).<sup>[53]</sup> Anschließend war es möglich sowohl die Alkin-Funktionalität, als auch den Ethylester in **61** in einem Schritt mit RedAl<sup>®</sup> zu reduzieren, wodurch stereoselektiv (*E,E*)-Dienol **62** erhalten wurde. Literaturbekannte Bedingungen mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) lieferten dabei etwas schlechtere Ausbeuten.<sup>[52]</sup>

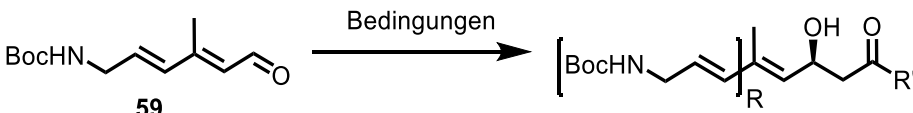
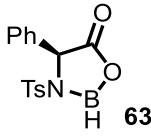
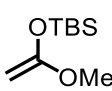
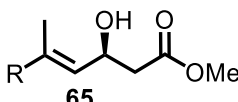
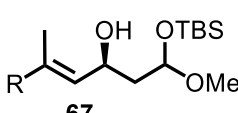
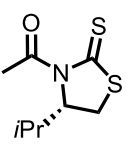
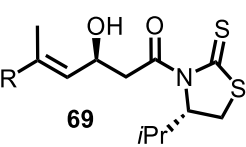
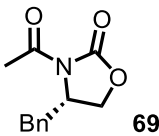
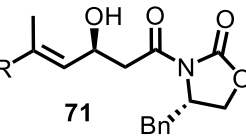


Schema 11: Synthese des Aldehyds **59** mittels reduktiver Alkin-Alkin-Kupplung.

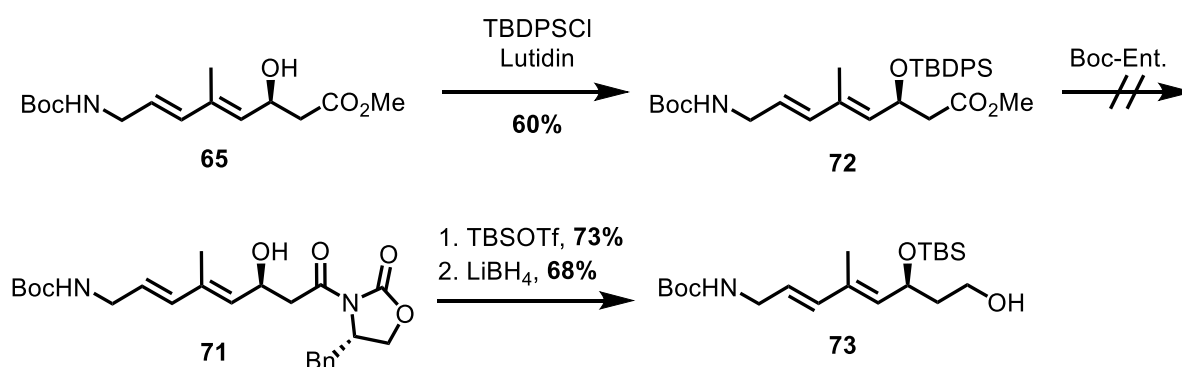
Nach Oxidation zum Aldehyd **59**, wurde dieser verschiedenen Aldol-Bedingungen unterzogen. Literaturbekannt ist eine vinyloge Aceto-Acetat MUKAIYAMA-Aldol Reaktion,<sup>[52]</sup> wobei unter Kupferkatalyse in moderatem Enantiomerenüberschuss von 81% *ee* der korrespondierende Alkohol isoliert werden konnte.

In dieser Arbeit wurden Umsetzungen unter Verwendung von Silylenolethern nach MUKAIYAMA<sup>[54]</sup>, als auch Auxiliar-kontrollierte Aldol-Reaktionen untersucht (Tabelle 3).<sup>[55]</sup> In der MUKAIYAMA-Aldol führte lediglich die Kombination aus der Oxaborolidin-LEWIS-Säure **63** und dem Silylenolether **64** zu gutem Umsatz. Dabei konnte in 69% ein Gemisch aus  $\beta$ -Hydroxyester **65** und Silylacetal **66** (1.5:1) isoliert werden (Eintrag 1). Dieses Phänomen ist bekannt für Silylenolether, welche stabile Silyl-Reste wie TBS oder Triethylsilyl (TES) tragen. Eine Konvertierung des Silylacetals **67** zum korrespondierenden TBS-Hydroxy-Esters unter basischen Bedingungen war nicht möglich.<sup>[56]</sup> Eine Labilität gegenüber LEWIS-Säuren konnte bei der Umsetzung des Aldehyds **59** in der Aldol-Addition mit NAGAO-Auxiliar **67** beobachtet werden (Eintrag 2). In Anlehnung an die Literatur, konnten unter Verwendung von  $\text{TiCl}_4$  und Zinntriflat ( $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ) neben Zersetzungsprodukten lediglich Spuren des Alkohols **68** detektiert werden.<sup>[55]</sup> Im Falle des EVANS-Auxiliars **69** konnte hingegen in unbefriedigender Ausbeute der Alkohol **70** isoliert werden, da  $(n\text{Bu})_2\text{BOTf}$  eine deutlich mildere LEWIS-Säure darstellt (Eintrag 3). Jedoch ist bekannt, dass die enantiofaciale Differenzierung in der unsubstituierten Acetyl-EVANS-Aldol nahezu vollständig verloren geht.<sup>[57]</sup> Hier konnte jedoch ein Diastereomerenverhältnis von  $d.r. = 6:1$  detektiert und das Diastereomer **71** säulenchromatographisch in einer Ausbeute von 28% isoliert werden.

 Tabelle 3: Getestete Umsetzungen des Aldehyds **59** in Aldol-Additionen.

<div style="text-align: center;">  </div>			
Eintrag	Bedingungen	Produkt(e)	Ergebnis
1	 <b>63</b> +  <b>64</b>	 <b>65</b> +  <b>66</b>	69%, <b>65:66</b> = 1.5:1
2	 <b>67</b> , DIPEA, $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ oder $\text{TiCl}_4$	 <b>69</b>	Zersetzung
3	 <b>69</b> , $(n\text{Bu})_2\text{BOTf}$ , $\text{NEt}_3$	 <b>71</b>	$d.r.$ 6:1, isolierte Ausbeute <b>70</b> : 28%

Bezüglich der Aldol-Produkte **65** und **71** wurde die Folgechemie untersucht. Die TBDPS-Schätzung des isolierten Esters **65** führte nur in moderater Ausbeute zum Silylhydroxyester **72** (Schema 12). Als Nebenprodukt war eine Polyen-Struktur detektierbar, welche durch Eliminierung des OTBDPS-Restes auftrat. Dies ist durch die erhöhte Azidität in  $\alpha$ -Position des Esters zu erklären. Eine Entschätzung der Boc-Schutzgruppe unter sauren (BRØNSTED oder LEWIS) war nicht möglich, da wohl die Ester-Funktionalität als Protonenakzeptor dient und die Dien-Einheit gegenüber LEWIS-Säuren labil zu sein schien (s. Abschnitt A.4.2.1). Eine TBS-Schätzung und reduktive Spaltung des Evans-Aldol-Produkts **71** lieferte Alkohol **73** in moderater Ausbeute.

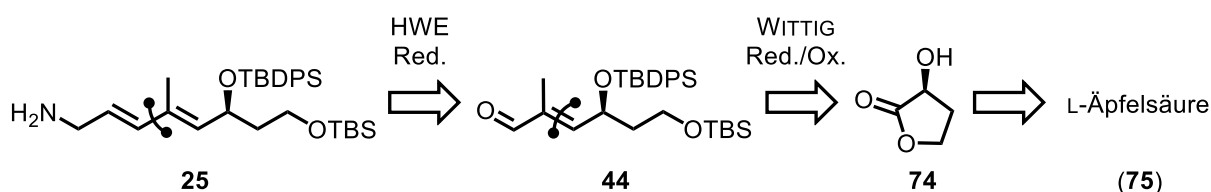


Schema 12: Folgechemie der Aldol-Produkte **65** und **71**.

Aufgrund der Instabilität des Aldehyds **59**, moderaten Ausbeuten und Diastereoselektivitäten in der Aldol-Addition und problematischer Boc-Entschätzung, wurden keine weiteren Untersuchungen zu dieser Route angestellt.

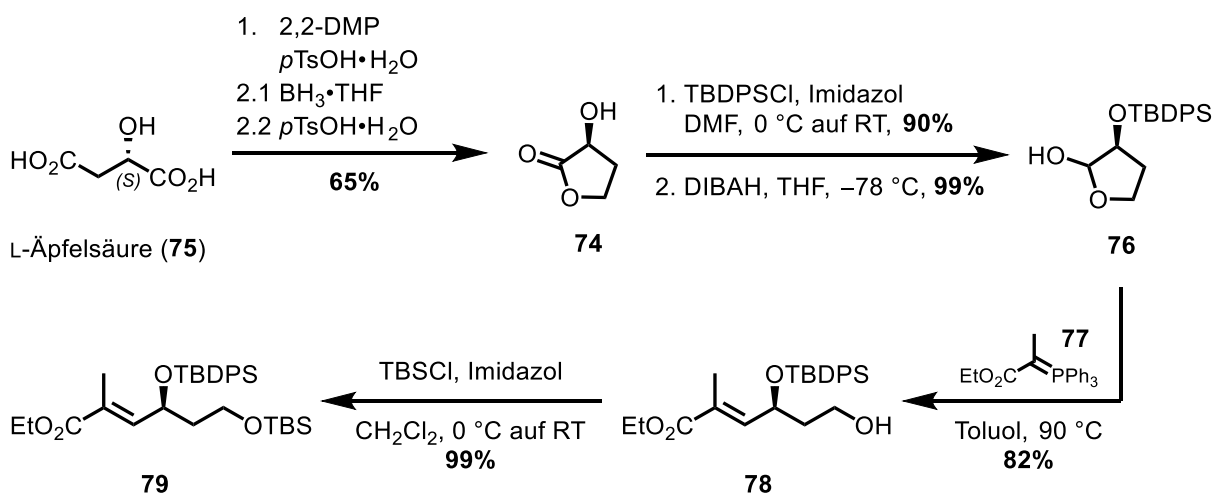
### A.4.2.3 Chiral Pool-Route

Als Alternative zur Kreuzkupplungs- und Alkin-Alkin-Route, wurde eine *chiral pool* Synthese des Bausteins **25** in Betracht gezogen. Diese umgeht eine Entschützung des Amins und die Verwendung von Auxiliaren. Dabei sollte die Einführung des Amins und der Dien-Einheit angelehnt an vorherige Synthesen zu einem späten Zeitpunkt stattfinden, womit sich als Vorläufer der literaturbekannte Aldehyd **44** ergibt (Schema 13).<sup>[41]</sup> Dieser sollte sich aus dem Hydroxylacton **74** ableiten lassen, wobei die Stereoinformation aus der natürlich vorkommenden L-Äpfelsäure (**75**) stammt.



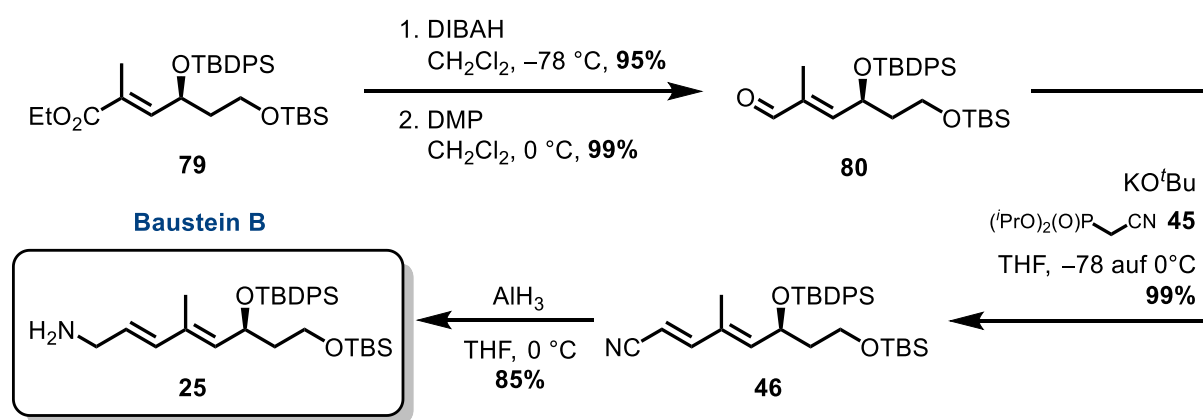
Schema 13: Retrosynthetische Betrachtung des Bausteins **25** ausgehend von L-Äpfelsäure (**75**).

Die Synthese startete mit der Darstellung des Hydroxylactons **74** (Schema 14). Dieses ist zwar kommerziell erhältlich, allerdings ist die formal dreistufige Darstellung deutlich kostengünstiger. Dazu wurde L-Äpfelsäure (**75**) acetalisiert, anschließend mit Boran reduziert und säurekatalysiert in einer Gesamtausbeute von über 65% zu **74** zyklisiert. Die anschließende TBDPS-Schützung und Reduktion des Lactons zum Lactol **76** verlief in sehr guter Ausbeute. Anschließend lieferte eine Lactol-WITTIG Reaktion mit Ylid **77** den Alkohol **78**, welcher in nach quantitativer TBS-Schützung Ester **79** ergab.



Schema 14: Synthese des Esters **79** ausgehend von L-Äpfelsäure (**75**).

Eine Redoxmanipulation des Esters **79** zum Aldehyd **80** und angeschlossener HWE-Reaktion mit Phosphonoacetat **45** ermöglichte den Zugang zum Nitril **46** im Grammmaßstab (Schema 15). Die in der Literatur angegebene Reduktion des Nitrils **46** zum Amin **25** mittels Alan zeigte anfänglich Reproduktionsschwierigkeiten.<sup>[41,46]</sup> Eine 0.5 M Lösung von Alan in Tetrahydrofuran (THF), hergestellt aus der Reaktion von verdünnter LAH-Lösung mit konzentrierter Schwefelsäure, lieferte die besten Ergebnisse. Zusätzlich spielte die Reaktionszeit bezogen auf die Ansatzgröße eine essenzielle Rolle, da sonst die Bildung von überreduzierten Spezies auftrat. In großem Maßstab konnte somit eine gute Ausbeute von 85% erzielt werden.



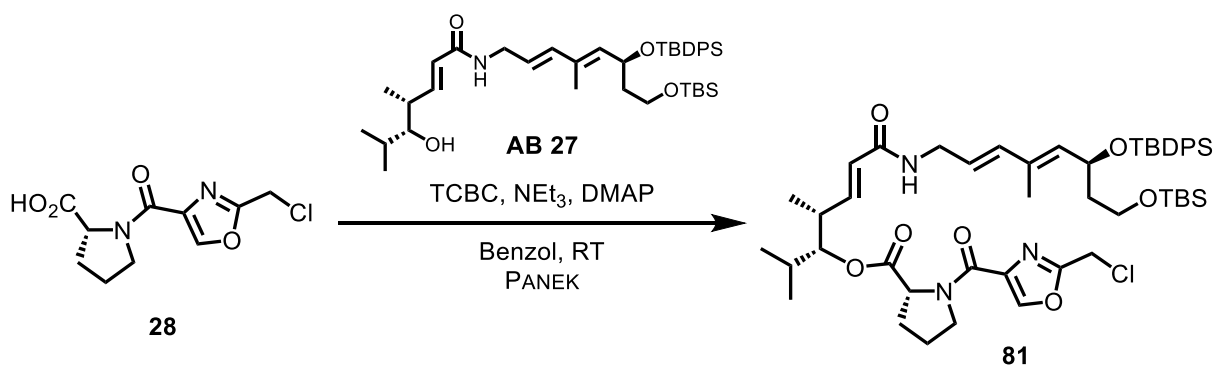
Schema 15: Synthese des Bausteins B **25** ausgehend von Ester **79**.

Baustein B **25** ließ sich somit ausgehend von Hydroxylacton **74** über acht Stufen mit einer sehr guten Gesamtausbeute von 57% darstellen. Diese Route stellt die bisher kürzeste Route zur Synthese des Dienamins **25** dar. Dabei konnte im Vergleich zur Route von SCHLESSINGER *et al.* die Ausbeute über weniger Stufen mehr als verdoppelt werden.



### A.4.3 Synthese des Bausteins C

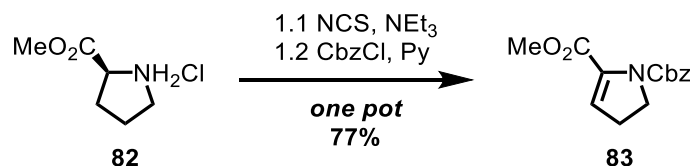
In der Totalsynthese von PII<sub>B</sub> (**11**) nach PANEK *et al.* wurde die erfolgreiche Synthese eines Baustein C **28** Analogons und dessen Veresterung zu **81** unter YAMAGUCHI-Bedingungen gezeigt (Schema 16).<sup>[45]</sup> Es stellte sich die Frage, ob die gleiche Umsetzung in Gegenwart einer Dehydroprolin-Funktionalität realisierbar oder die Einführung zu einem späteren Zeitpunkt vonnöten ist. Dazu wären Eliminierungs-Vorläufer denkbar. Im Folgenden werden Synthesen des Dehydroprolin-Bausteins C **31** und der Eliminierungs-Vorläufer diskutiert.



Schema 16: Veresterung des Baustein C Analogons **28** mit AB-Baustein **27** nach PANEK *et al.*<sup>[45]</sup>

#### A.4.3.1 Synthese des Dehydroprolin-Bausteins

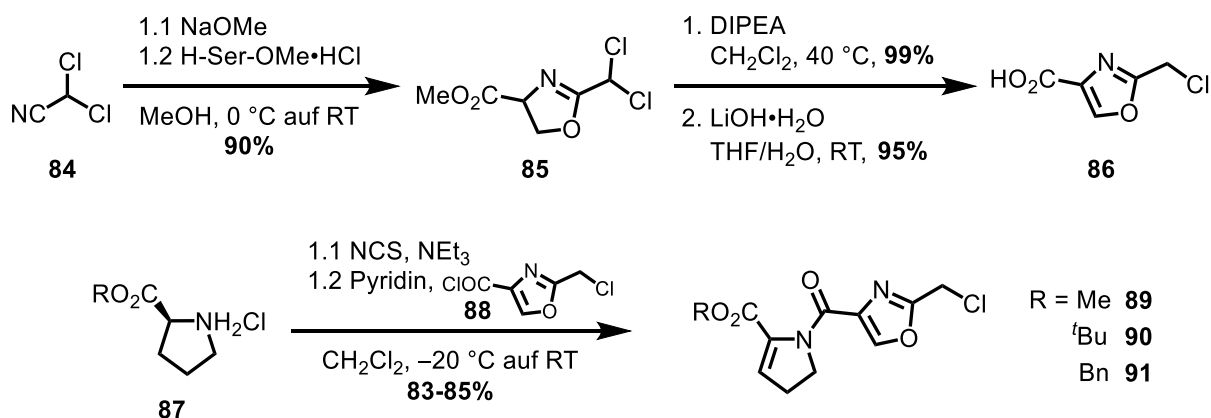
Die Gruppe um SCHMALZ widmete sich 2010 der Synthese von *trans*-substituierten Prolin-Derivaten über eine 1,4-Addition an 2,3-Dehydroprolinestern **83** (Schema 17).<sup>[58]</sup> Dabei konnte Prolinester **82** bei Umsetzung mit *N*-Chlorsuccinimid (NCS) in Gegenwart von Base zum Imin oxidiert werden. Nach der Zugabe von Chlorameisensäurebenzylester (CbzCl) in einer *one pot* Reaktion wurde 2,3-Dehydroprolin **83** erhalten.



Schema 17: Synthese des Cbz-geschützten Dehydroprolins **83** nach SCHMALZ *et al.*<sup>[58]</sup>

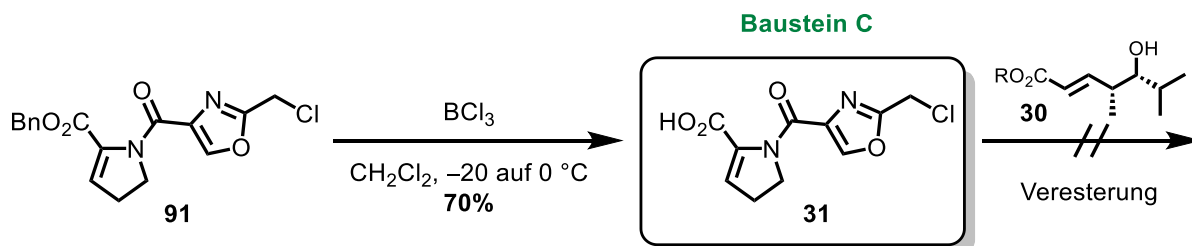
Dies konnte erfolgreich auf den Oxazol-Baustein als Schutzgruppen-Substitution übertragen werden. Dazu wurde zuvor Oxazolsäure **86** über eine literaturbekannte Synthese dargestellt (Schema 18).<sup>[45]</sup> Ausgehend von Dichloracetonitril **84** wurde Dichloroxazolin **85** in guter Ausbeute erhalten und nach Behandlung mit Base zum Oxazol eliminiert.

Nach Verseifung konnte Oxazolsäure **86** in sehr guter Ausbeute im Grammmaßstab erhalten werden. Die Umsetzung mit Oxalylchlorid mit katalytischen Mengen Dimethylformamid lieferte das Oxazolsäurechlorid **88**, welches nach SCHMALZ *et al.* mit *in situ*, aus **87** gebildeten Iminen umgesetzt wurde. Durch Verwendung verschiedener Prolin-Ester konnten entsprechende Dehydroprolin-Bausteine **89-91** in guten Ausbeuten erhalten werden.



Schema 18: Synthese verschiedener Dehydroprolin-Ester **89-91**

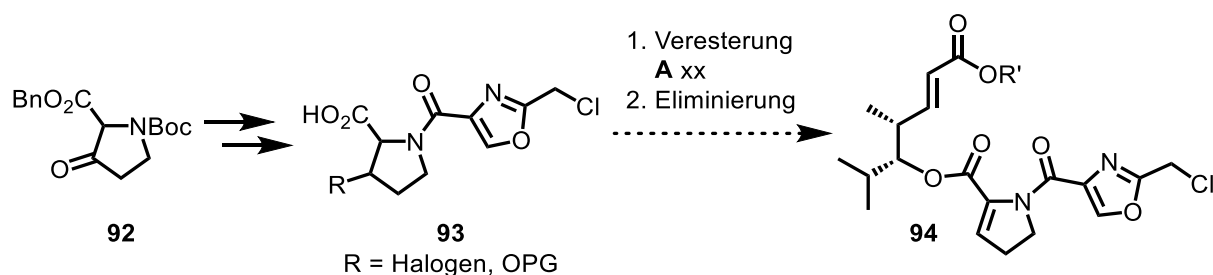
Eine anschließende Spaltung des Methyl-Esters **89** zur Säure stellte sich als schwierig heraus. Durch Verseifung konnten lediglich Spuren der korrespondierenden Hydroxy-Säure isoliert werden, da eine Substitution des Chlorids durch Metallhydroxide nicht zu unterdrücken war. Die Spaltung des *tert*-Butylesters **90** mit Trifluoressigsäure (TFA) lieferte Produkt in nur geringer Ausbeute, da die Dehydroprolin-Funktionalität bei stark sauren Bedingungen Zersetzung unterlag. Die Lösung lag schlussendlich in der Verwendung von Bortrichlorid zur Spaltung des Benzylesters **91** und Umgehung einer wässrigen Aufarbeitung (Schema 19). So konnte Baustein C **31** in guter Ausbeute von 70% isoliert werden. In ersten Testreaktionen war eine Veresterung der Bausteine A **30** und C **31** nicht möglich, wodurch die Synthese von Dehydroprolin-Vorläufern in den Fokus rückte. Die Untersuchungen zur Veresterung der Bausteine A und C wird in Abschnitt A.4.4.3 näher erläutert.



Schema 19: Entschützung des Benzylesters **91** mit Bortrichlorid und angesetzte Veresterung mit Alkohol **30**.

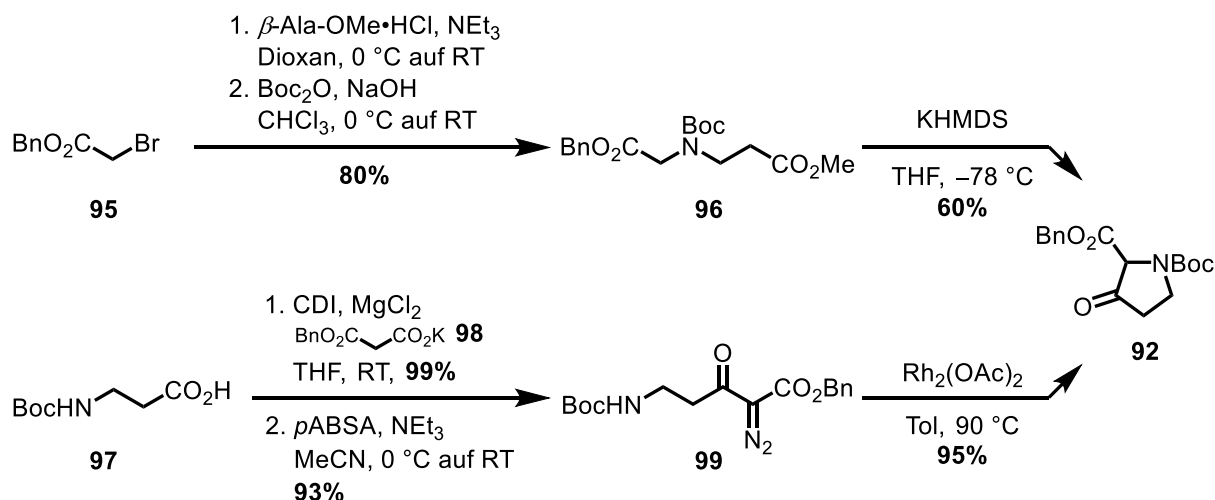
### A.4.3.2 Synthese von Dehydroprolin-Vorläufern

Da sich die Veresterung der Bausteine A und C als schwierig erwies, wurde eine spätere Einführung der Dehydroprolin-Funktionalität durch Eliminierung in Betracht gezogen. Damit ergaben sich als Zielstrukturen in 3-Position Hydroxy- oder Halogen-substituierte Prolin-Derivate **93** (Schema 20). Deren Veresterung mit anschließender Eliminierung würde Strukturmotiv **94** ergeben. 3-Hydroxyproline sind kommerziell zwar erhältlich, jedoch mit hohen Kosten verbunden. Alternativ sind Synthesen in der Literatur bekannt: racemische in nur moderaten Ausbeuten<sup>[59]</sup> und stereoselektive mit langen Sequenzen.<sup>[60]</sup>

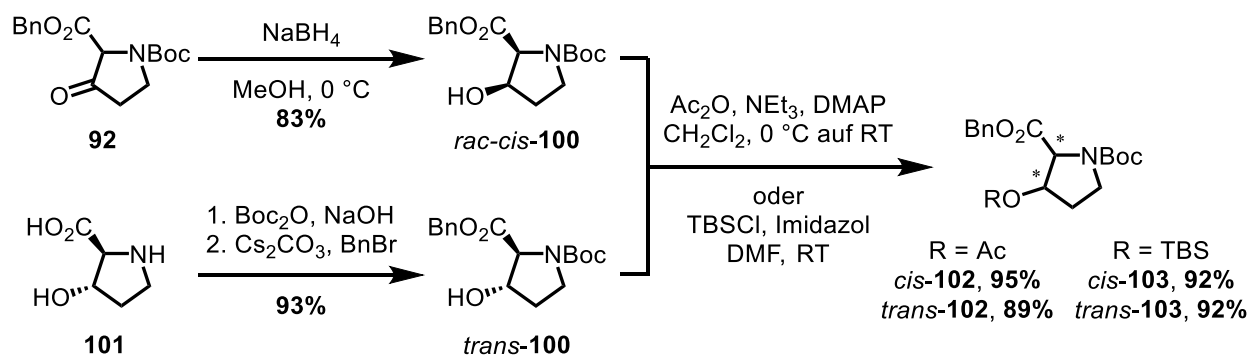


Schema 20: Syntheseplan zum Aufbau des AC-Bausteins **94** über Eliminierungsvorläufer **93**.

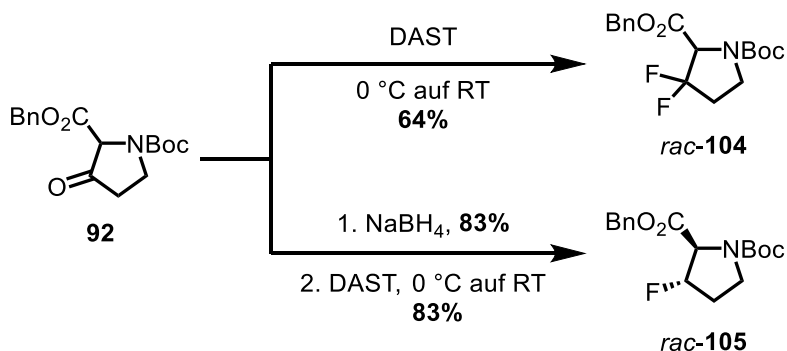
Als Ausgangspunkt zur Derivatisierung in 3-Position diene in dieser Arbeit Ketoprolin **92**, welches ausgehend von Bromacetat **95** in guter Ausbeute dargestellt werden konnte (Schema 21): Nach Substitution mit  $\beta$ -Alaninmethylester und Boc-Schützung konnte Diester **96** in einer DIEKMANN-Kondensation zum Ketoprolin **92** umgesetzt werden. Die Ausbeute betrug dabei nur maximal 60%, da in der Bildung des Enolats mit Kaliumhexamethyldisilazid (KHMDs) als Base eine schlechte Regioselektivität vorliegt. Somit wurde eine alternative Zyklisierungsmethode untersucht, um eine verbesserte Ausbeute zu erzielen. Die Insertion von Carbenen, generiert aus  $\beta$ -Ketodiazoverbindungen, in N-H-Bindungen ist bekannt.<sup>[61]</sup> Ausgehend von  $\beta$ -Alanin **97** konnte so unter MASAMUNE-Bedingungen<sup>[62]</sup> der korrespondierende  $\beta$ -Ketoester isoliert, und anschließend in einem REGITZ-Diazotransfer zur Diazoverbindung **99** umgesetzt werden. Eine Rhodium-katalysierte Zyklisierung lieferte Ketoprolin **92** in sehr guter Ausbeute.


 Schema 21: Durchgeführte Synthesen des Ketoprolins **92**.

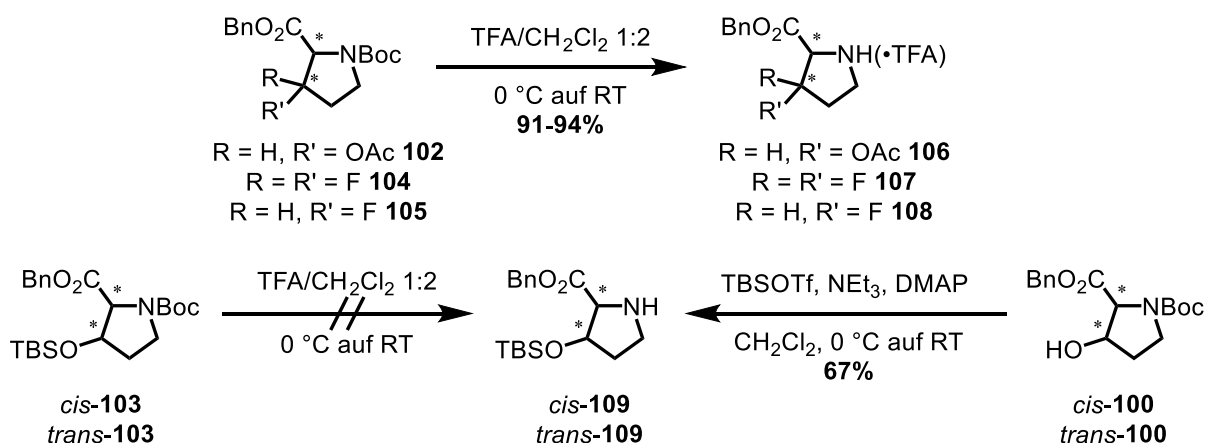
Die Einführung verschiedener Substituenten in 3-Position konnte durch Reduktion von Ketoprolin **92** mit Natriumborhydrid (*d.r.* 10:1) in die Wege geleitet werden (Schema 22). So ließ sich racemisches *cis*-Hydroxyprolin *cis*-**100** in einer guten Ausbeute von 83% isolieren. Zusätzlich wurde *trans*-Hydroxyprolin *trans*-**100** durch Boc- und Benzyl-Schätzung des kommerziell erhältlichen *trans*-Hydroxyprolins **101** dargestellt. Anschließend wurden die Hydroxyproline **100** durch Acetyl- bzw. TBS-Schätzung zu **102** bzw. **103** umgesetzt.


 Schema 22: Synthese von Acetyl- und TBS-geschützten Hydroxyprolinen **102** und **103**.

Zur weiteren Derivatisierung mit weniger sterischem Anspruch wurde die Möglichkeit zur Einführung von Halogeniden in 3-Position untersucht. Dabei stellte sich Fluor als Halogen der Wahl heraus, da es verglichen mit Wasserstoff einen ähnlichen Atomradius besitzt und die Kohlenstoff-Fluor-Bindung eine hohe Stabilität aufweist.<sup>[63]</sup> Die Einführung des Fluors wurde mit Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) durchgeführt (Schema 23). Dabei lieferte eine Reaktion ohne Lösungsmittel die besten Ausbeuten in der Bildung des Difluorprolins **104** und Monofluorprolins **105**.

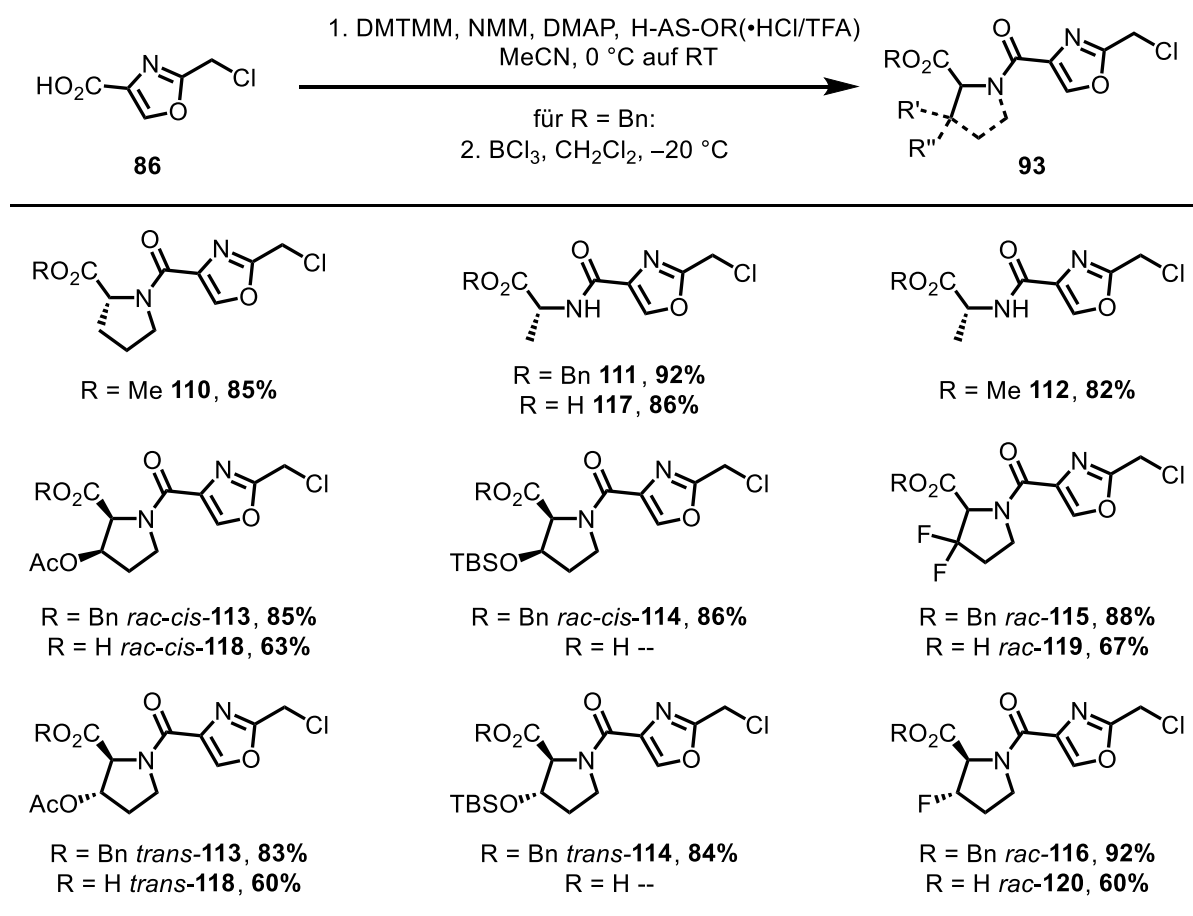

 Schema 23: Synthese fluorierter Prolin-Derivate **104** und **105**.

Um eine Kupplung der Prolin-Derivate mit dem Oxazolsäure **86** zu ermöglichen, war eine Boc-Entschützung vorauszusetzen. Die Entschützung der Hydroxyacetyl-, Difluor und Monofluor-Derivate **102**, **104** und **105** mit TFA lieferte Amine **106-107** in sehr guten Ausbeuten (Schema 24). Im Falle der TBS-Derivate **103** konnte das entsprechende Amin **109** jedoch nur in geringer Ausbeute isoliert werden. Im Gegensatz zu anderen Methoden zur Boc-Entschützung, führte der Einsatz von *tert*-Butyldimethylsilyl-triflat (TBSOTf) in der vorangegangenen TBS-Schützung von **100** zum gewünschten Amin **109** in guter Ausbeute von 67%. Durch Verwendung eines Überschusses an TBSOTf kam es zur TBS-Schützung, Boc-Entschützung und zur Bildung der disilylierten Spezies, welche auf Silicagel Zersetzung zum Amin **109** unterlag. Da so ausreichende Mengen dargestellt werden konnten, wurde diese Reaktion keiner Optimierung unterzogen.


 Schema 24: Synthese der Amine **106-109**.

Sämtliche Amine **106-109** konnten unter Kupplungsbedingungen mit Oxazolsäure **86** in guten Ausbeuten zu den Estern **110-116** gekuppelt werden (Tabelle 4). Dies gelang ebenfalls mit D-Alanin, wodurch später ein Zugang zu Madumycin II (**10**) möglich wäre. Die anschließende Benzyl-Entschützung mit  $\text{BCl}_3$  lieferte im Falle der Hydroxyacetyl-, Monofluor-, Difluor- und Alanin-Bausteine **117-120** die korrespondierenden Säuren in guten Ausbeuten. Bei der Umsetzung der TBS-Derivate **114** ließ sich kein Produkt isolieren, da es womöglich zur TBS-Entschützung kam.

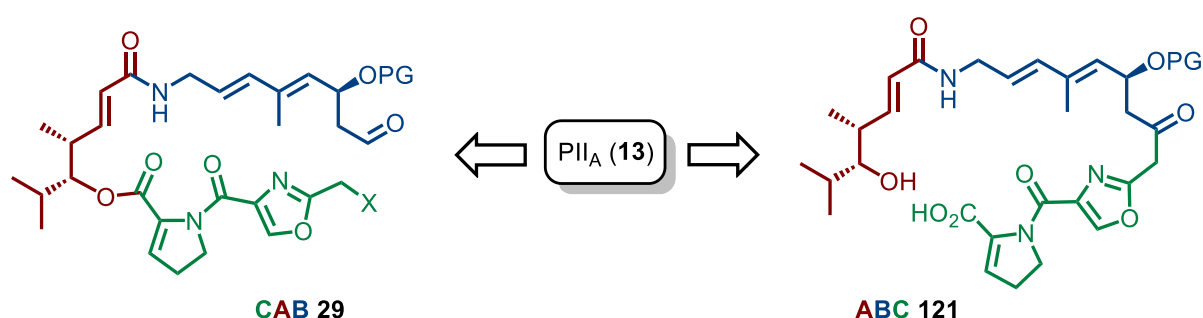
Tabelle 4: Synthese von Derivaten des Bausteins C **93**.



## A.4.4 Verknüpfung der Bausteine A, B und C

### A.4.4.1 Strategien zur Makrozyklisierung

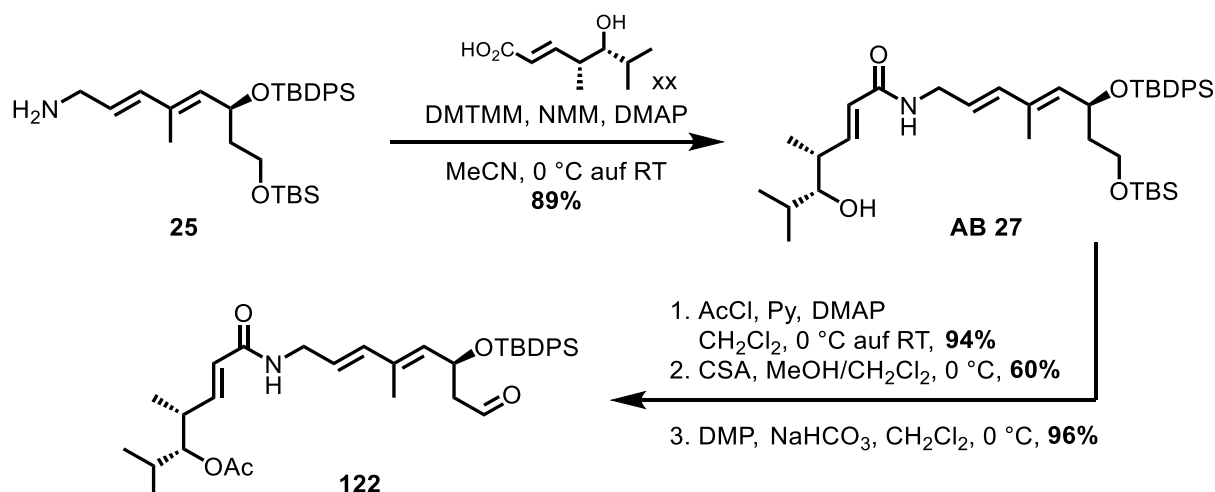
Nachdem die Synthese der Bausteine A, B und C erfolgreich etabliert werden konnte, stellte sich die Frage nach der Verknüpfungsreihenfolge. In Anlehnung an PANEK *et al.*, könnte mit CAB-Baustein **29** als Vorläufer mittels einer BARBIER-artigen Zyklisierung der Makrozyklus geschlossen werden (Schema 25).<sup>[45]</sup> Als Alternative wäre eine intermolekulare BARBIER-Reaktion zum ABC-Baustein **121** denkbar, welcher wiederum Vorläufer für eine Makrolactonisierung darstellen würde.



Schema 25: Strategien zur möglichen Makrozyklisierung zu PII<sub>A</sub> (**13**) über CAB **29** oder ABC **121**.

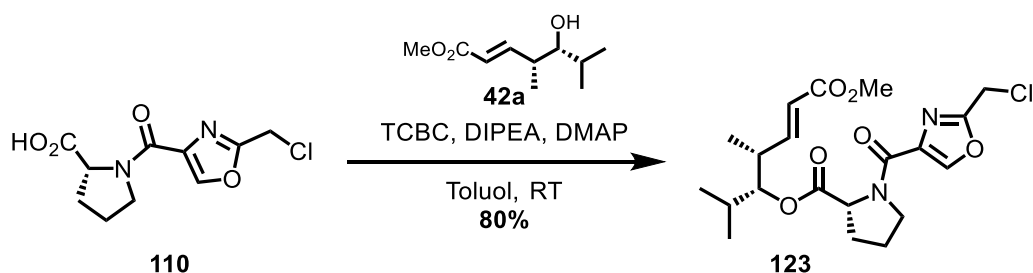
### A.4.4.2 Synthese des AB-Bausteins

Als gemeinsamer Ausgangspunkt für die Synthese der Ringschlussvorläufer CAB **29** und ABC **121**, diente Amid **27**. Dieses ließ sich durch Kupplung der Bausteine A **30** und B **25** unter den bereits genannten Bedingungen (Abschnitt A.4.3.2) in guter Ausbeute realisieren (Schema 26). Zum Aufbau des ABC-Bausteins **121** war die Entschützung des primären TBS-Alkohols mit anschließender Oxidation nötig. In Anlehnung an PANEK *et al.*<sup>[45]</sup> führte die Verwendung von katalytischen Mengen Camphersulfonsäure (CSA) zu den besten Ausbeuten in der TBS-Entschützung. Dabei spielte die Reaktionszeit eine essenzielle Rolle: Bei einer Reaktionszeit von 45 min konnte Alkohol in moderater Ausbeute von 60% (78% *brsm.*) isoliert werden. Bei längeren Reaktionszeiten kam es zusätzlich zur Entschützung der TBDPS-Schutzgruppe. Die anschließende Oxidation mit DESS-MARTIN Periodinan (DMP) lieferte Aldehyd **122** in einer sehr guten Ausbeute von 96%. Ausgehend von AB **27** würde sich durch Veresterung CAB **29** und ausgehend von Aldehyd **122** ABC **121** darstellen lassen (Schema 25).


 Schema 26: Synthese des Bausteins AB **27** und Aldehyds **122**.

#### A.4.4.3 Synthese des CAB-Zyklisierungsvorläufers

Die Darstellung des Zyklisierungsvorläufers CAB **29** mittels einer Veresterung des AB-Bausteins **27** und Baustein C wurde im Folgenden untersucht. Nachdem Baustein C erfolgreich synthetisiert und derivatisiert werden konnte, wurde die Veresterung in einem Testsystem umgesetzt (Schema 27). Dabei wurde in Anlehnung an PANEK *et al.* D-Prolin-Baustein **110** mit Alkohol **42a** unter YAMAGUCHI-Bedingungen verestert.<sup>[45]</sup> In Toluol bei Raumtemperatur konnte Ester **123** in guter Ausbeute isoliert werden.

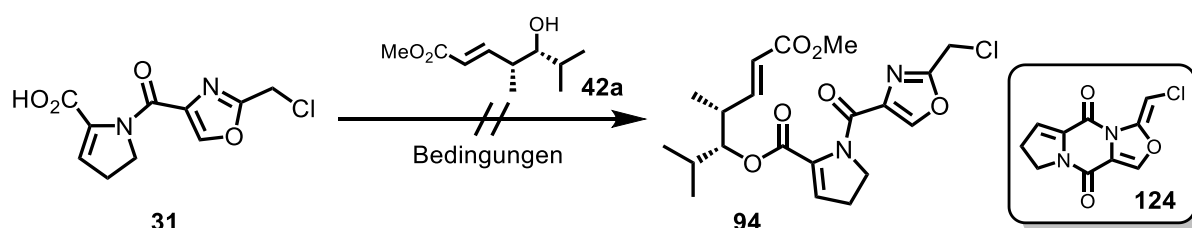

 Schema 27: Veresterung des Prolin-Bausteins **110** mit Alkohol **42a**.

Im Falle der Dehydroprolin-Säure **31** konnte jedoch unter gleichen Bedingungen kein Produkt detektiert werden. In der folgenden Tabelle ist ein Ausschnitt getesteter Bedingungen zur Verknüpfung beider Bausteine aufgeführt (Tabelle 5). Dabei wurden Veresterungen unter Aktivierung der Säure **31**, Substitutionen unter MITSUNOBU-Bedingungen und Umesterungen des Methylsters **89** untersucht. Die Verwendung von klassischen Kupplungsreagenzien (DCC, EDCI, CDI, HATU oder PyBOP) führten zur Bildung des Diketopiperazins **124**, wobei der Alkohol **42a** quantitativ reisoliert werden konnte.



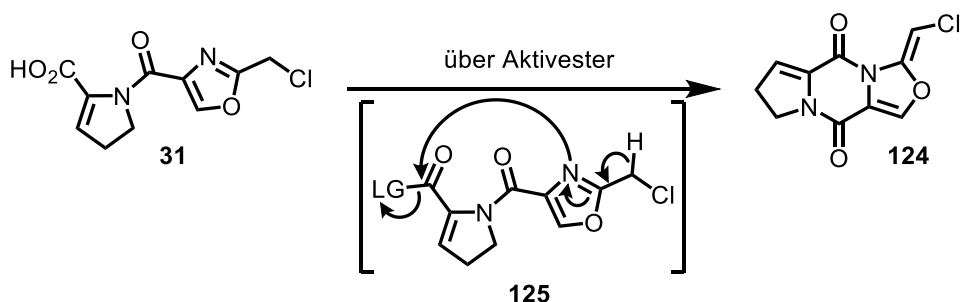
Zum gleichen Ergebnis kam es durch die Aktivierung der Säure über ein gemischtes Anhydrid oder Säurechlorid. Als Alternative wurde anschließend die Verknüpfung der Bausteine über ein Carboxylat untersucht. Dabei führte jedoch eine Umsetzung unter MITSUNOBU-Bedingungen oder anderen Substitutionsbedingungen des Alkohols durch das Carboxylat zu keiner Produktbildung, da der sterische Anspruch des Alkohols **42a** zu hoch zu sein scheint. Eine Umesterung des Methylesters **89** ergab ebenfalls keine Produktbildung.

Tabelle 5: Getestete Bedingungen zur Verknüpfung der Bausteine A **42a** und C **31**.

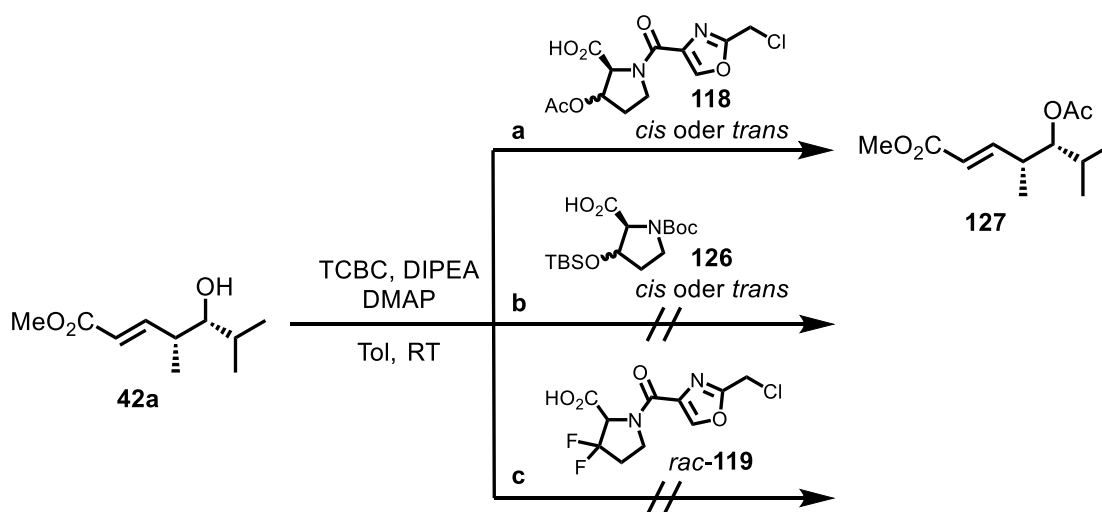


Bedingungen	Reagenzien	Beobachtungen
Kupplung-R.	DCC, EDC, CDI, HATU, PyBOP	Diketopiperazin <b>124</b>
Säurechlorid	SOCl <sub>2</sub> , (COCl) <sub>2</sub> , GHOSEZ-R., TCCA/PPh <sub>3</sub> /NEt <sub>3</sub>	Diketopiperazin <b>124</b>
Anhydrid	YAMAGUCHI, MUKAIYAMA, T3P, TFAA	Diketopiperazin <b>124</b>
Carboxylat	MITSUNOBU (DEAD, DIAD), DMF/(COCl) <sub>2</sub> , PPh <sub>3</sub> /I <sub>2</sub> /Imidazol, -OMs Alkohol/DBU	kein Umsatz, Reisolation <b>42a</b>
Umesterung	Me <sub>4</sub> NOCO <sub>2</sub> Me	Zersetzung

Eine Veresterung schien im Falle der Dehydroprolin-Säure **31** schwierig, da die Bildung des Aktivesters eine intramolekulare Reaktion mit dem Stickstoff des elektronenreichen Oxazols begünstigte. Zu beobachten war die Bildung des Diketopiperazins **124** (<sup>1</sup>H-NMR), welches schneller Zersetzung unterlag (Schema 28). Durch nukleophilen, intramolekularen Angriff des Stickstoffs am Aktivester mit folgender Deprotonierung in **125**, kommt es zur Ausbildung einer Amidbindung im Diketopiperazin **124**. Die Deprotonierung könnte konzertiert zur C-N-Bindungsknüpfung ablaufen oder nach Ausbildung eines Oxonium-Ions stattfinden. Da dieses Phänomen bei der Umsetzung des Prolin-Derivats **110** nicht auftritt (Schema 27), scheint die räumliche Ausrichtung des gebildeten Aktivesters entscheidend zu sein.

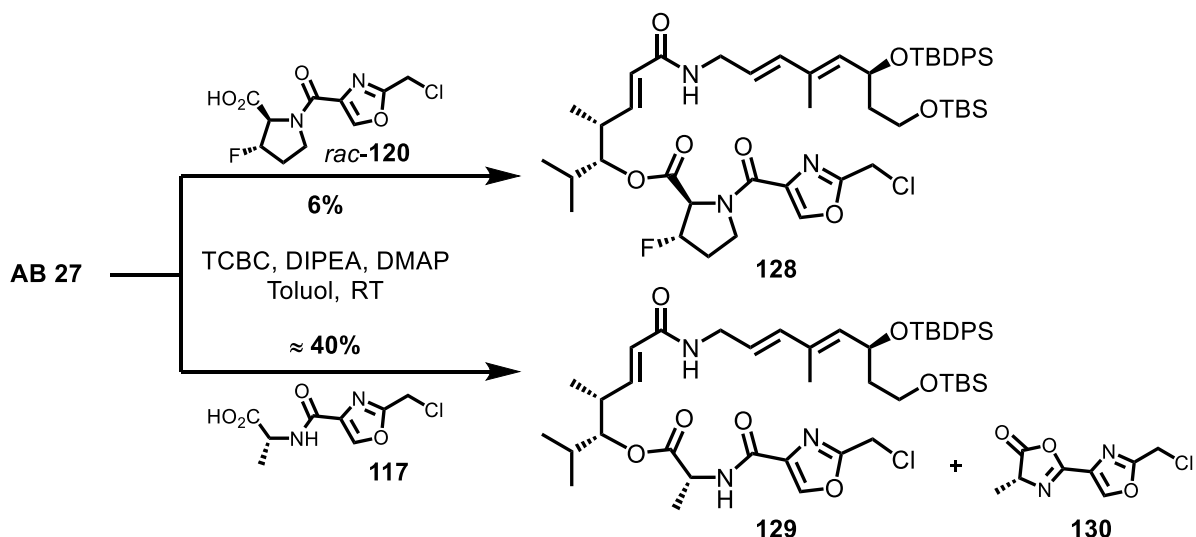

 Schema 28: Postulierter Mechanismus zur Bildung des Diketopiperazins **124**.

Da sich die intramolekulare Reaktion des Dehydropyrolin-Bausteins **31** nicht verhindern ließ, wurden anschließend Veresterungen mit den Eliminierungsvorläufern untersucht (Schema 29). Bei der Umsetzung des Alkohols **42a** mit Acetyl-Hydroxyprolin *cis*-**118** unter YAMAGUCHI-Bedingungen kam es unerwarteterweise unter Umesterung zur Bildung von **127** (a). Im Falle des *cis*-substituierten Derivats *cis*-**118** lag die Vermutung eines zu hohen sterischen Anspruchs nahe. Aber auch der Einsatz des vermeintlich sterisch besser zugänglichen Derivats *trans*-**118** ließ keine Veresterung zu (b). Eine Umsetzung des TBS-Hydroxyprolin **126** (b) oder Difluoro-Bausteins **119** unter gleichen Bedingungen zeigte ebenfalls keinen Umsatz (c).


 Schema 29: Umsetzungen von Derivaten des Bausteins C mit Alkohol **42a**.

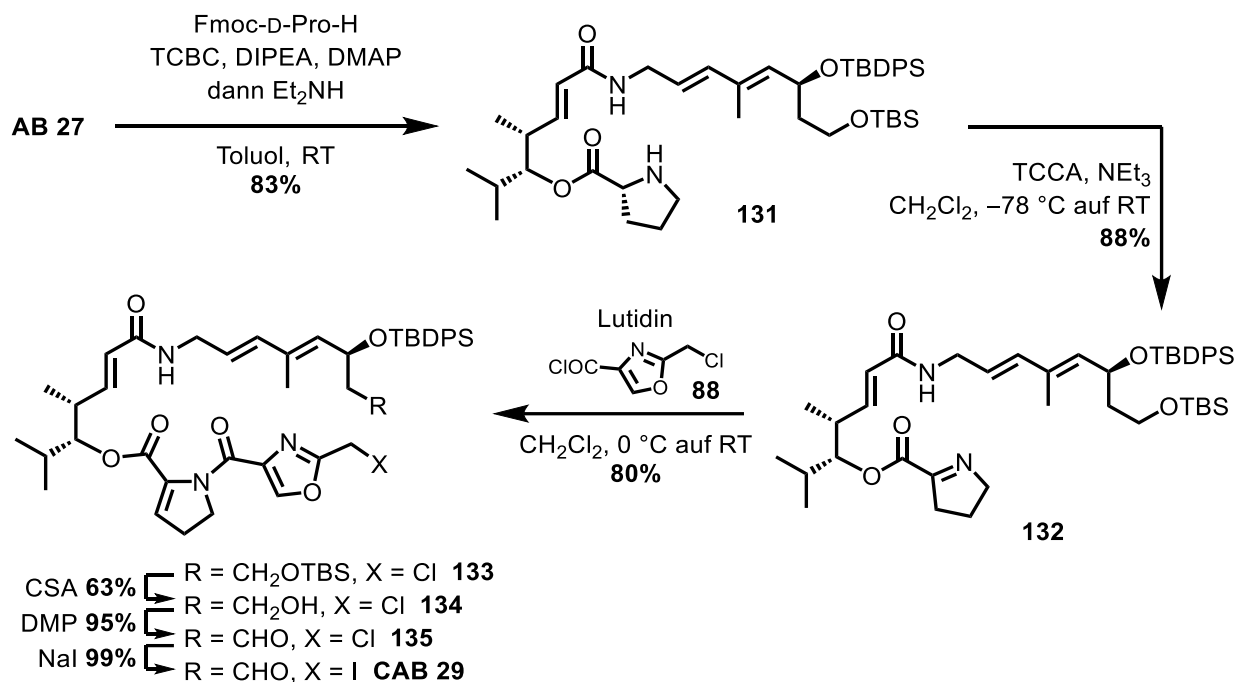
Lediglich der Umsatz des Monofluor-Bausteins **120** mit Baustein AB **27** zeigte geringfügige Reaktivität in einer isolierten Ausbeute von 6% (Schema 30). Selbst mit Fluor als kleinen Substituenten in 3-Position ist der sterische Anspruch so hoch, dass der Ester **128** nur in schlechter Ausbeute zu isolieren war. Zusätzlich bestätigt die erfolgreiche Veresterung des Alanin-Bausteins **117** unter den genannten Bedingungen die Vermutung des hohen sterischen Anspruchs weiterhin:

Bei Verwendung eines Äquivalents an Kupplungsreagenz 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid (TCBC) und Base ließ sich Ester **129** in moderater Ausbeute von etwa 40% darstellen. Als Nebenprodukt ließ sich Azlacton **130** isolieren, welches durch intramolekulare Reaktion des Amids mit der aktivierten Carbonsäure entsteht. Im Gegensatz zur Dehydroprolin-Säure **31** konnte bei keinem Derivat des Bausteins C die Bildung des Diketopiperazins **124** beobachtet werden.



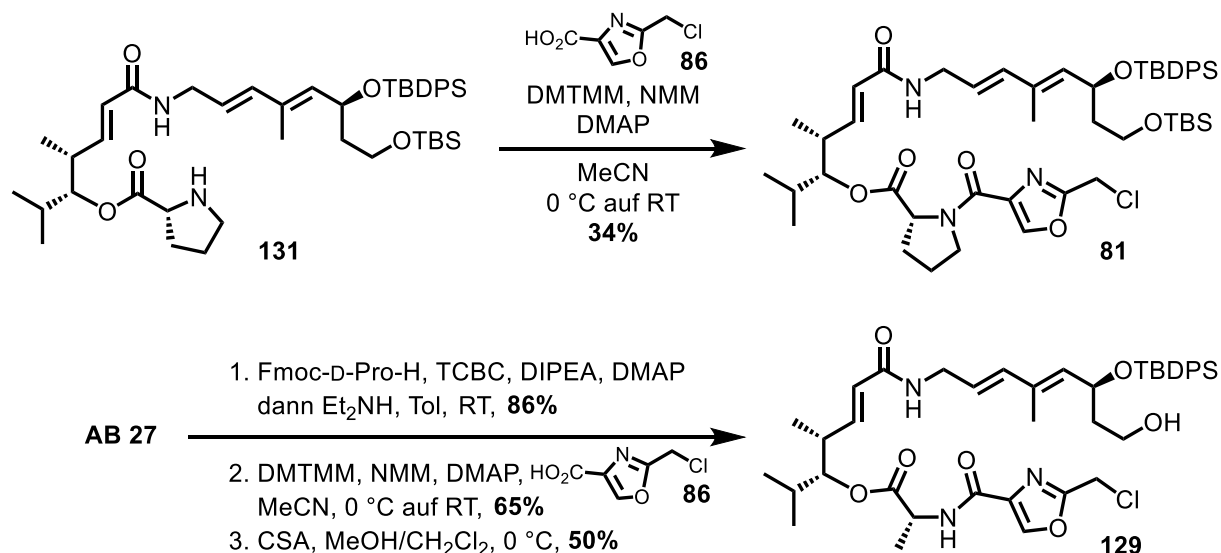
Schema 30: Aufbau der CAB-Bausteine **128** und **129** über Yamaguchi-Veresterung.

Als Folge der schwierigen Verknüpfung zwischen Baustein A und C wurde der Aufbau des CAB-Bausteins **29** sequenziell durchgeführt (Schema 31). In einer *one pot* Reaktion konnte Alkohol **42a** mit Fmoc-D-Prolin unter YAMAGUCHI-Bedingungen verestert und anschließend die Fmoc-Schutzgruppe entfernt werden. Zur Installation der Dehydroprolin-Funktionalität musste im Folgenden aus Amin **131** das Imin **132** generiert werden. Dazu wurden verschiedene Reagenzien getestet, wobei der Weg über eine *N*-Chlorierung mit anschließender Eliminierung die besten Ausbeuten lieferte. Dabei stellte sich Trichlorisocyanursäure (TCCA) als Reagenz der Wahl heraus. Bei der Chlorierung mit NCS oder Oxidation mittels Iodosobenzol<sup>[44]</sup> kam es zur vermehrten Bildung von Nebenprodukten. Die Umsetzung von Imin **132** mit dem Oxazolsäurechlorid **88** lieferte **133** in guter Ausbeute. Zum Abschluss wurde nach TBS-Entschützung, Oxidation (s. Abschnitt A.4.4.1) und FINKELSTEIN-Reaktion CAB **29** in guter Ausbeute erhalten.



Schema 31: Sequenzielle Synthese des Zyklisierungs-Vorläufers CAB 29.

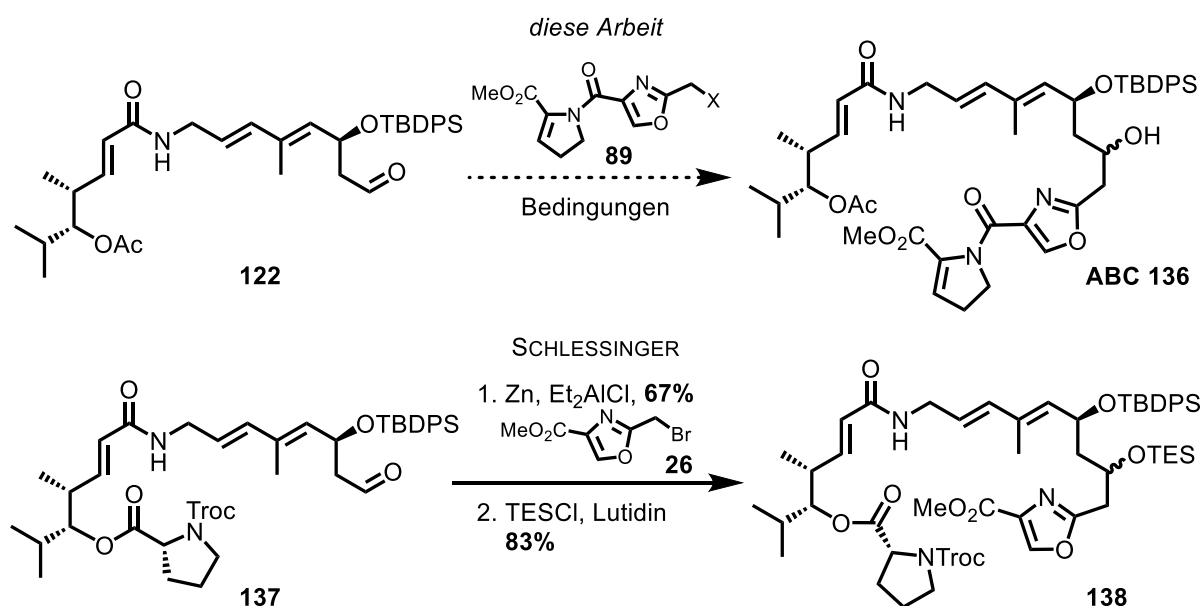
Zusätzlich konnten in analoger Reaktionssequenz CAB-Bausteine mit D-Alanin und D-Prolin dargestellt werden (Schema 32). Die fortgeschrittenen Bausteine **81** und **129** würden Zugang zu Madumycin II (**10**) und PII<sub>B</sub> (**11**) ermöglichen, wobei deren Synthesen hier jedoch keiner weiteren Optimierung unterzogen wurden.



Schema 32: Synthese der PII<sub>B</sub>- und Madumycin II-Zyklisierungsvorläufer **81** und **129**.

#### A.4.4.4 Aufbau des ABC-Zyklisierungsvorläufers

Ein alternativer Zyklisierungsvorläufer (ABC **136**) könnte über Verknüpfung des Aldehyds **122** (s. Abschnitt A.4.4.2) mit Baustein C **89** über eine BARBIER-artige Addition zugänglich sein (Schema 33). Grundlage zu dieser Annahme bieten bekannte Streptogramin-Synthesen: Die Gruppe um SCHLESSINGER *et al.* zeigte 1995, dass die Zink-vermittelte Addition von Brommethyl-Oxazol **26** an Aldehyd **137** in guter Ausbeute Zyklisierungsvorläufer **138** liefert (Schema 33).<sup>[41]</sup> Auch die zuvor beschriebene Samarium-vermittelte Zyklisierung nach PANEK *et al.* zeigt geeignete Bedingungen auf, um Halomethyl-Oxazole an Aldehyde zu addieren.<sup>[45]</sup>



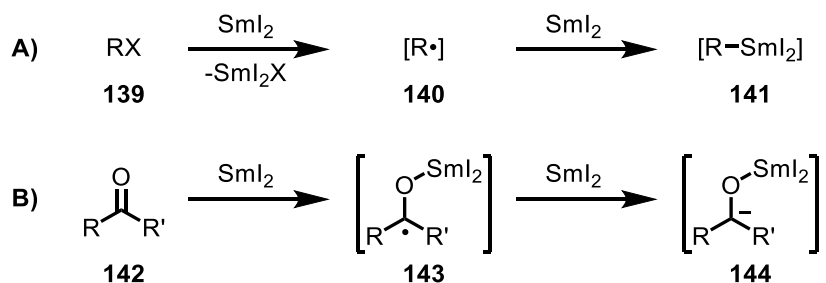
Schema 33: Synthesepan zum Aufbau von ABC **136** und Synthese des Zyklisierungsvorläufers **138** nach SCHLESSINGER *et al.*<sup>[41]</sup>

Es sind einige Reaktionen bekannt, in denen Additionen von Halomethyl-Oxazolen an Aldehyde in guter Ausbeute und mit hoher Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen verlaufen. Im Rahmen der folgenden Abschnitte werden die Samarium- und Chrom-vermittelte Addition von Halomethyl-Oxazolen an Aldehyde näher beleuchtet, wodurch der Aufbau des ABC- als auch die Makrozyklisierung ausgehend vom CAB-Zyklisierungsvorläufer möglich wäre.

## A.4.5 Studien zur Verknüpfung der Bausteine AB und C

### A.4.5.1 Samarium(II)-iodid vermittelte Reaktionen in der Totalsynthese

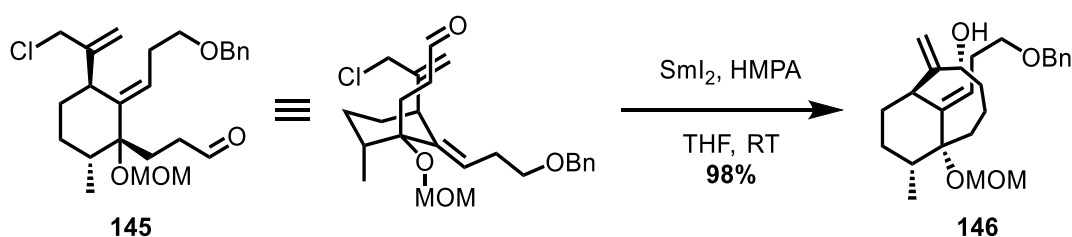
Die Totalsynthese komplexer Zielstrukturen bietet ideale Bedingungen zur Entwicklung neuer Reagenzien und Methoden. Dabei stellt die C-C-Bindungsknüpfung eine der wichtigsten zum Aufbau des Kohlenstoff-Grundgerüsts von Molekülen dar. Im Jahre 1980 wurde Samarium(II)-iodid erstmals von KAGAN *et al.* in die organische Synthese eingeführt.<sup>[64]</sup> Durch dessen Vielseitigkeit, verlässliche Handhabbarkeit und Toleranz gegenüber funktioneller Gruppen fand Samarium(II)-iodid in den kommenden Jahrzehnten Anwendung in hunderten von Synthesen.<sup>[65,66]</sup> BARBIER-, REFORMATSKY-, Pinacol- und Radikal-Reaktionen sind nur einige Anwendungsgebiete und zeigen die Variabilität auf, die durch Feinabstimmung der Reaktivität durch Wahl der Lösungsmittel und Additive erreicht werden kann. Dabei kann die Reaktivität in zwei Aktivierungsmodi unterteilt werden (Schema 34): Zum einen können Alkylhalogenide **139** zur Radikal- **140** (*single electron reduction*) oder Organosamarium-Spezies **141** (*successive single electron reduction*) reduziert werden (A). Zum anderen können analog Carbonyle **142** zu reaktiven Ketyl-Radikalen **143** oder weiter zu Carbanionen **144** umgesetzt werden (B).<sup>[67]</sup>



Schema 34: Mechanismen zur Aktivierung von A) Alkylhalogeniden und B) Carbonylen durch SmI<sub>2</sub>.

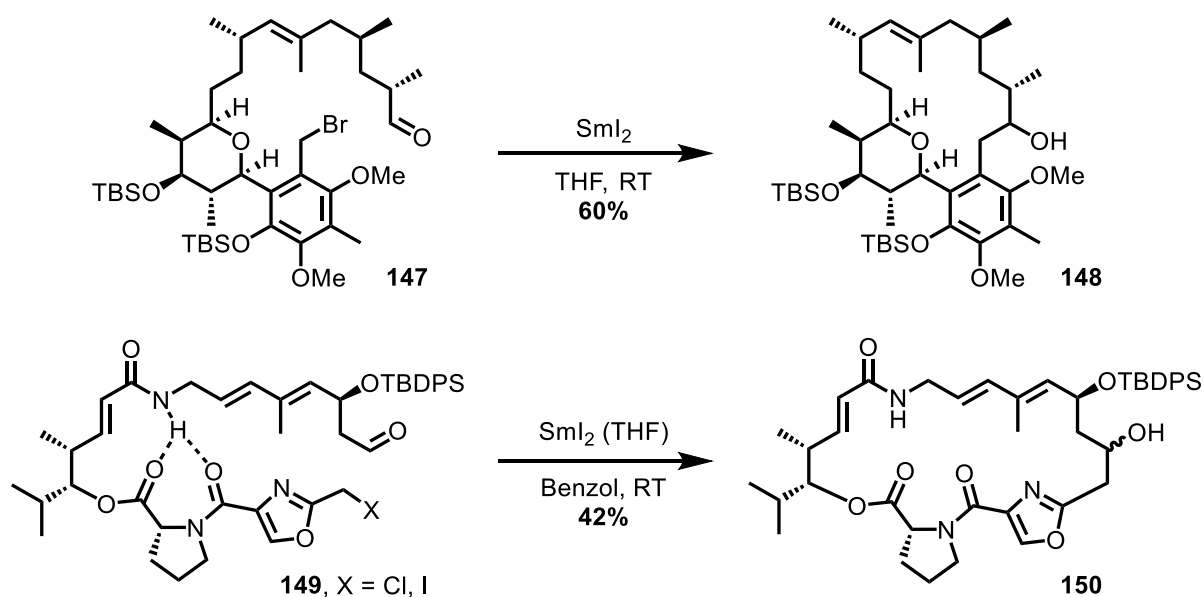
Für das Syntheseziel PII<sub>A</sub> (**13**) ist die Aktivierung über die *successive single electron reduction* zum Samarium-Organyl von Interesse: Die BARBIER-Reaktion stellt eine reduktive Addition eines Alkylhalogenids an Carbonyle dar. Dabei wird, im Gegensatz zur GRIGNARD-Reaktion, die Organometall-Spezies in Gegenwart des Carbonyls gebildet.<sup>[68]</sup> KAGAN *et al.* zeigten erstmals die intermolekulare SmI<sub>2</sub>-vermittelte BARBIER-Reaktion, gefolgt von der intramolekularen Version nach MOLANDER und ETTER 1986.<sup>[69]</sup> Im Unterschied zur klassischen BARBIER-Reaktion unter Verwendung von Metallen wie Magnesium, Lithium oder Zink, lässt die SmI<sub>2</sub>-Variante eine homogene Reaktionsführung zu und bietet oft verbesserte Chemoselektivitäten.

Die intramolekulare Variante zeigt eine hohe Effektivität zum Aufbau von fünf- bis achtgliedrigen Carbozyklen, wie in der Synthese von Vinigrol nach MATSUDA *et al.* gezeigt (Schema 35).<sup>[70]</sup> Ohne die Notwendigkeit einer hohen Verdünnung wurde Chloraldehyd **145** in exzellenter Ausbeute zum Alkohol **147** umgesetzt. Als Additiv erhöht Hexamethylphosphorsäuretriamid (HMPA) das Reduktionspotenzial von  $\text{SmI}_2$  und ist essenziell für die hohe Ausbeute.<sup>[71]</sup> Ohne Additiv liegt die Ausbeute bei nur 15%, wobei als Hauptprodukt der primäre Alkohol aus direkter Reduktion des Aldehyds entsteht. Die hohe Effektivität der Zyklisierung wird durch die Vorzugskonformation begründet, wodurch sich Halogenid und Aldehyd in räumlicher Nähe befinden.<sup>[70]</sup>



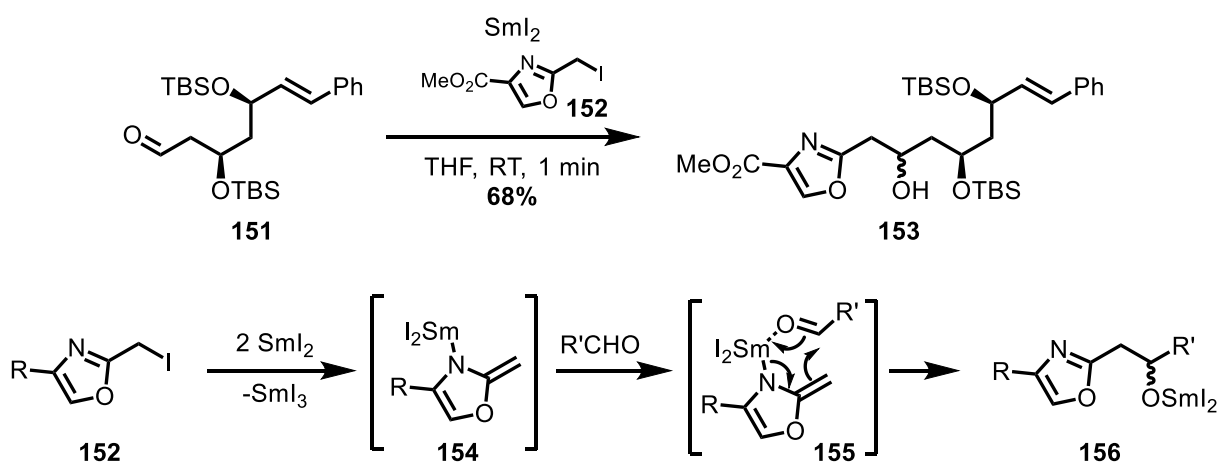
Schema 35: Aufbau des achtgliedrigen Carbozyklus **147** in der Vinigrol-Synthese.<sup>[70]</sup>

In der Totalsynthese von Kendomycin zeigten LOWE und PANEK erstmals eine BARBIER-Makrozyklisierung (Schema 36).<sup>[72]</sup> Dabei konnte Benzylbromid **147** in guter Ausbeute von 60% zu Alkohol **148** als einziges Stereoisomer (ohne Zuordnung) umgesetzt werden. Dies stellte bis zum Jahre 2008 die größte Makrozyklisierung über eine BARBIER-Reaktion dar. Nur drei Jahre später brach die Gruppe um PANEK ihren eigenen Rekord durch die Synthese von PII<sub>B</sub> (**11**, Schema 36).<sup>[45]</sup> Wie bereits zuvor erwähnt, konnte Iodmethyl-Oxazol **149** in moderater Ausbeute intramolekular an den Aldehyd addiert werden. Die Wahl des Lösungsmittels war in diesem Fall entscheidend: In einem Testsystem wurde gezeigt, dass bei Umsatz von Iodmethyl-Oxazol mit  $\text{SmI}_2$  in THF, erhebliche Mengen des defunktionalisierten Oxazols durch H-Abstraktion des Lösungsmittels entstehen. Nur im Falle von Benzol als Lösungsmittel und hoher Verdünnung gelang die Makrozyklisierung zu **150** in moderater Ausbeute. Auch hier ist die erfolgreiche Zyklisierung einer Vorzugskonformation zu verdanken: Die Ausbildung von H-Brücken zwischen Amid-Wasserstoff und zweier Carbonyl-Funktionen bringt Halogenid und Aldehyd in räumliche Nähe.<sup>[45]</sup>


 Schema 36: SmI<sub>2</sub>-vermittelte BARBIER-Makrozyklisierungen nach PANEK *et al.*<sup>[45,72]</sup>

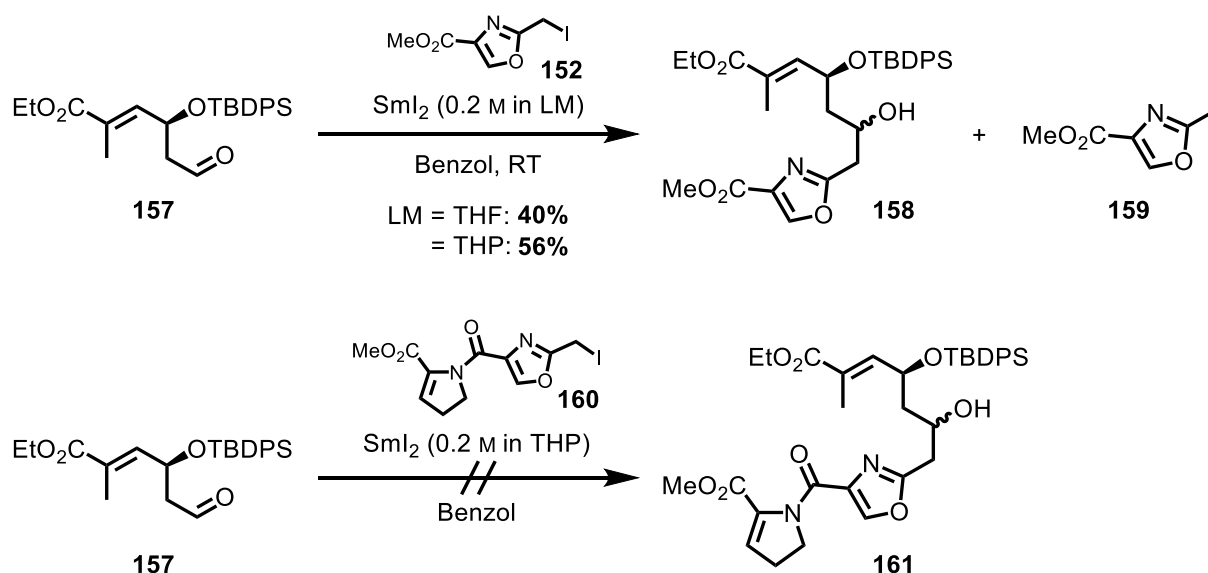
#### A.4.5.2 Studien zur SmI<sub>2</sub>-vermittelten BARBIER-Reaktion

In der Literatur sind, abgesehen von der Synthese von PII<sub>B</sub> (11), Additionen von Halomethyl-Oxazolen an Aldehyde bekannt.<sup>[73]</sup> Dabei kann Oxazol 152 auch an einen funktionalisierten Aldehyd 151 in guter Ausbeute mittels SmI<sub>2</sub> in THF addiert werden (Schema 37). WILLIAMS *et al.* postulieren dabei eine *N*-Metallo-Enamin-Spezies 154 als reaktive Zwischenstufe, welche durch zweifache Ein-Elektronenreduktion entsteht. Diese bildet mit Aldehyden einen sechsgliedrigen Übergangszustand 155, welcher unter Ausbildung einer C-C-Bindung zum Samarium-Alkoholat 156 reagiert.<sup>[73]</sup>


 Schema 37: Umsetzung und postulierter Mechanismus der SmI<sub>2</sub>-vermittelten BARBIER-Reaktion von Halomethyl-Oxazolen 152 nach WILLIAMS *et al.*<sup>[73]</sup>



Um ein Testsystem für die in dieser Arbeit angestrebte Synthese von PII<sub>A</sub> (**13**) zu etablieren, wurde Iodmethyl-Oxazol **152** mit Aldehyd **157** umgesetzt (Schema 38). Dabei wurden die Bedingungen nach PANEK *et al.* gewählt: SmI<sub>2</sub> wurde als Lösung in THF zu beiden Reaktionspartnern in Benzol bei Raumtemperatur gegeben. Es konnte die Bildung des Alkohols **158** (*d.r.* 1:1) in moderater Ausbeute von 40% beobachtet werden, jedoch kam es durch Protodeiodierung vermehrt zur Bildung des Methyloxazols **159**. Obwohl THF das gängige Lösungsmittel in SmI<sub>2</sub>-vermittelten Reaktionen ist, können dessen H-Donor-Eigenschaften insbesondere im Falle radikalischer Zwischenstufen die Reaktion inhibieren. Die Synthese von SmI<sub>2</sub> in alternativen Lösungsmitteln (LM) wurde publiziert, wobei Tetrahydropyran (THP) im Gegensatz zu THF weniger zur H-Abstraktion und Ringöffnung neigt.<sup>[74]</sup> Um eine Protodeiodierung zu unterdrücken, wurde somit eine Suspension von SmI<sub>2</sub> in THP eingesetzt. Dabei konnte die Ausbeute auf moderate 56% gesteigert werden, welches die Vermutung der H-Abstraktion von THF durch das Samarium-Organyl bestätigt. Übertragen auf die analoge Umsetzung mit Dehydroprolin-Baustein **160** führten diese Bedingungen jedoch lediglich zur Protodeiodierung und Zersetzung. Auch niedrigere Temperaturen, Variation der Konzentration und die Änderung der Zugabereihenfolge führten zu keiner Bildung des entsprechenden Alkohols **161**.

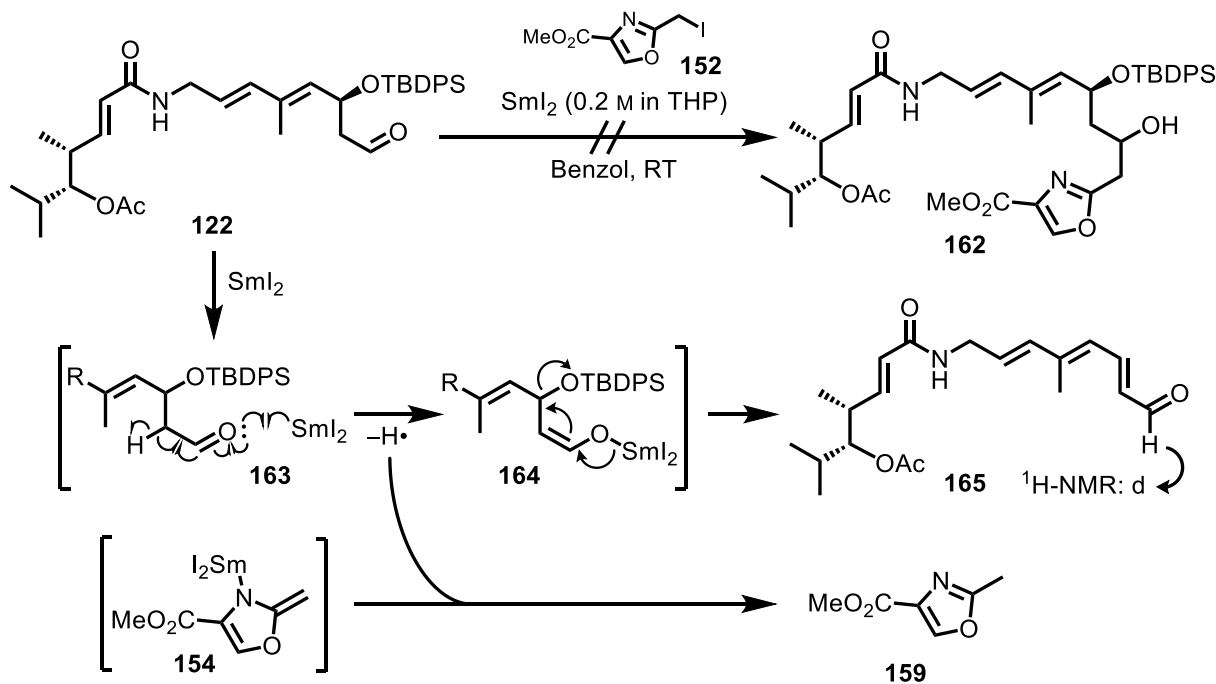


Schema 38: Durchgeführte BARBIER-Reaktionen der Oxazole **152** und **160** mit Aldehyd **157**.

Die Frage stellte sich somit nach der Toleranz gegenüber funktioneller Gruppen. Additionen von Samarium-Organyle an Ester sind nur unter Verwendung von Additiven wie Nickel(II)iodid bekannt.<sup>[75]</sup> Eine reduktive Spaltung der Amidbindung wurde von PANEK *et al.* nur im Falle des Prolin-Bausteins bei der Umsetzung mit SmI<sub>2</sub>/HMPA beobachtet.<sup>[45]</sup>

Das Reduktionspotential von  $\text{SmI}_2$  wird in Gegenwart von HMPA deutlich erhöht und so die Reduktion von Amiden begünstigt.<sup>[71]</sup> Die Ester-Funktionalität des Aldehyds **157** als auch des Iodmethyl-Oxazols **160** zeigten Stabilität gegenüber den genannten Bedingungen. So schien die Labilität der Vinyl-Amid-Funktionalität das Hauptproblem zu sein. Die Reduktion der Doppelbindung als auch der Carbonyl-Funktion des Amids könnten Zersetzungsmechanismen in die Wege leiten.

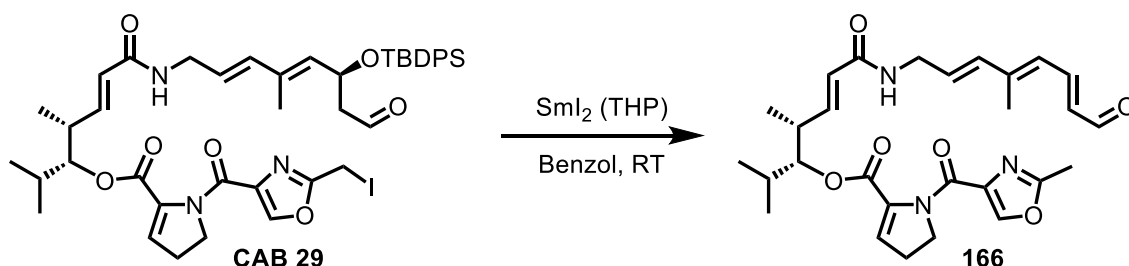
Um diese Vermutungen zu bestätigen wurde im Zuge des Aufbaus des ABC-Zyklisierungsvorläufer die BARBIER-Reaktion des Aldehyds **122** mit Iodmethyl-Oxazol **152** getestet (Schema 39). Dabei konnten jedoch lediglich Spuren des Additionsproduktes **162** detektiert werden. Neben Zersetzung konnten Methyl-Oxazol **159** und ein Eliminierungsprodukt des Aldehyds **165** identifiziert werden. Wie in Schema 34 B gezeigt, könnte durch *single electron reduction* ein Ketyl-Radikal in **163** entstehen, welches unter Wasserstoff-Abspaltung zum Samarium-Enolat **164** reagiert. Durch anschließende Eliminierung des OTBDPS-Substituenten kommt es zur Bildung des  $\alpha,\mu,\epsilon$ -ungesättigten Aldehyds **165**. Dies wird vor allem durch den Überschuss an  $\text{SmI}_2$  begünstigt, welcher für vollständigen Umsatz nötig ist. Das Aza-Enolat **154** könnte als *Scavenger* für freiwerdende Wasserstoff-Radikale dienen, wodurch Methyl-Oxazol **159** entsteht.



Schema 39: Postulierter Mechanismus zur Bildung des Triens **165** bei Umsetzung des Aldehyds **122** mit Iodid **152** in  $\text{SmI}_2$ -vermittelter BARBIER-Reaktion.

Die zu Schema 39 analoge Umsetzung des Dehydroprolin-Bausteins **160**, führte zu ähnlichen Ergebnissen, wobei deutlich mehr Zersetzung zu beobachten war. Die intermolekulare Reaktion von Iodmethyl-Oxazolen mit AB-Baustein **122** unter Samarium-vermittelter BARBIER-Reaktion war somit nicht möglich.

In der Hoffnung, dass eine intramolekulare Reaktion bei hoher Verdünnung zum gewünschten Alkohol führt, wurde Iodaldehyd **29** in der BARBIER-Reaktion umgesetzt (Schema 40). Die Bedingungen nach PANEK *et al.* führten jedoch hauptsächlich zur Zersetzung und zum Eliminierungs-/Protodeiodierungs-Produkt **166**. Wurde  $\text{SmI}_2$  in THP statt THF eingesetzt, konnte weniger Defunktionalisierung und mehr Zersetzung beobachtet werden. Die Reduktion des Carbonyls gegenüber des Iodmethyl-Oxazols scheint durch  $\text{SmI}_2$  bevorzugt zu sein. Bei Ausbildung des Samarium-Enolats, kann das Samarium-Organyl intra- oder intermolekular als *Scavenger* dienen. Über einen *Hydrogen Atom Transfer* (HAT) kommt es somit zur Defunktionalisierung und ggf. im Anschluss zur Eliminierung des OTBDPS-Substituenten (s. Schema 39). Zusätzlich kann eine H-Abstraktion des Lösungsmittels (THP) stattfinden.

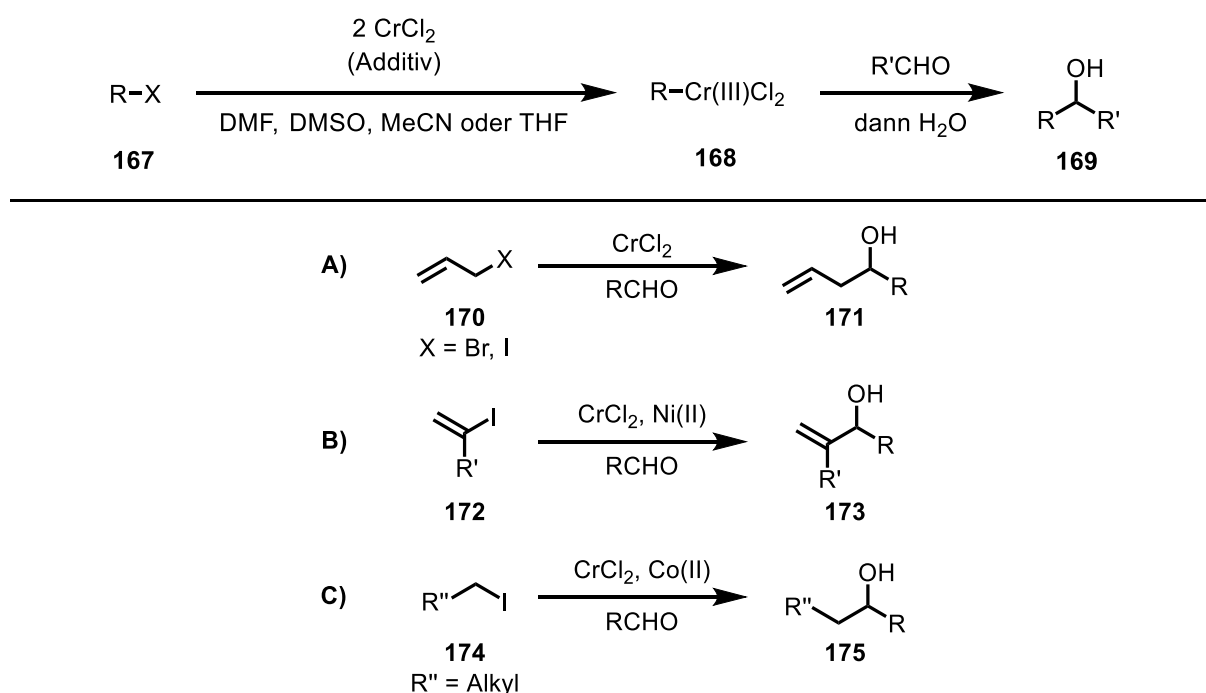


Schema 40: Umsatz von CAB **29** in  $\text{SmI}_2$ -vermittelter BARBIER-Reaktion.

Da weder der Aufbau des ABC-Zyklisierungsvorläufers noch die Zyklisierung über eine  $\text{SmI}_2$ -vermittelte BARBIER-Reaktion zum Erfolg führte, wurde alternativ eine NOZAKI-HIYAMA-KISHI-Reaktion (NHK) in Betracht gezogen. Diese wird im Folgenden weiter diskutiert.

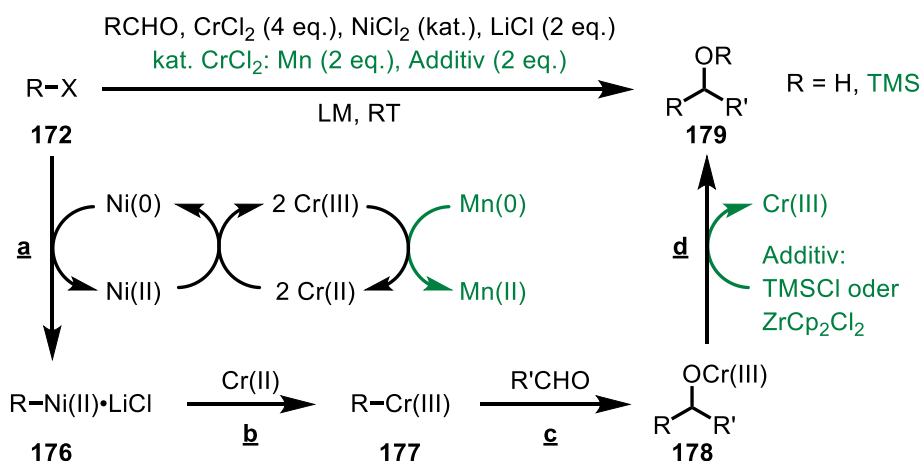
### A.4.5.3 Die NOZAKI-HIYAMA-TAKAI-KISHI-Reaktion in der Totalsynthese

Im Jahre 1977 wurde erstmals von einer C-C-Bindungsreaktion mit Chrom(II)chlorid von HIYAMA und KISHI berichtet.<sup>[76]</sup> Die Allylierung von Aldehyden mit Allylhalogeniden **167** in einer GRIGNARD-artigen Reaktion konnte durch Reduktion von Chrom(III)chlorid mit LAH durchgeführt werden. Durch das *in situ* hergestellte Chrom(II)chlorid lässt sich ein Chrom(III)-Organyl **168** generieren, welches an Carbonyle addieren kann (Schema 41). Dabei weisen diese Organyle eine hohe Chemoselektivität gegenüber Aldehyden und Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen auf. Die zeitgleiche Entdeckung der katalytischen Eigenschaft von Nickel(II)chlorid von KISHI, TAKAI und NOZAKI im Jahre 1986,<sup>[77,78]</sup> ließ die NHTK-Reaktion breite Anwendung in der organischen Synthese finden. Zusätzlich konnte durch Verwendung von Cobalt(II)- und Fe(II)-Additiven die Substratbreite der Halogenide erweitert werden.<sup>[79–81]</sup> Deren Aktivierung lässt sich in drei Kategorien unterteilen (Schema 41): Im Falle der Allylierung (A) ist keine zusätzliche Aktivierung des Halogenids **170** erforderlich. Vinylidiodide **172** (B) oder Alkylidiodide **174** (C) hingegen, erfordern eine zusätzliche Aktivierung über Nickel(II)- bzw. Co(II)/Fe(III)-Additive.<sup>[80]</sup>



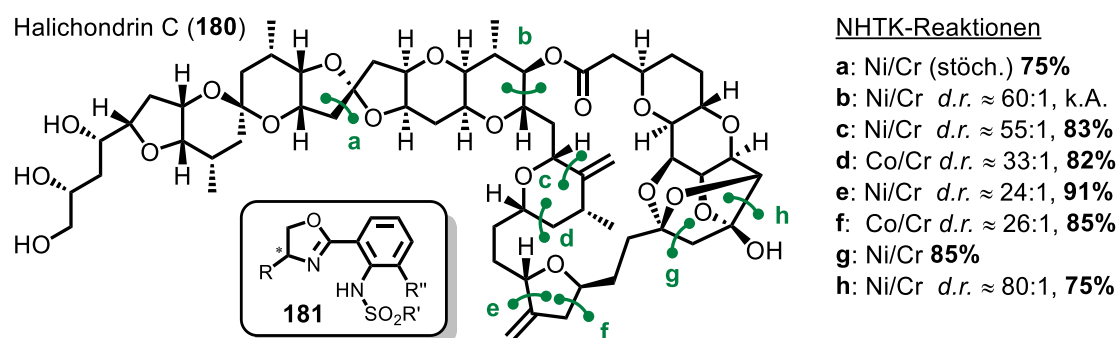
Schema 41: Allgemeiner Reaktionsmechanismus und Aktivierungsmöglichkeiten in der NHTK-Reaktion.

Die hohe Toxizität von Chrom-Verbindungen weckte das Interesse an katalytischen Varianten der NHTK-Reaktion, welche erstmals im Jahre 1996 von FÜRSTNER *et al.* publiziert wurde.<sup>[82]</sup> Im Zuge dessen wurden auch asymmetrische Liganden synthetisiert, welche einen guten Enantiomerenüberschuss (80-90% *ee*) ermöglichen.<sup>[83]</sup> Der Mechanismus für die Ni(II)-katalysierte NHTK-Reaktion ist im Folgenden für die stöchiometrische und die katalytische Variante (bezogen auf Cr(II)) beschrieben (Schema 42). Im ersten Schritt kommt es zur Aktivierung des Halogenids **172** durch Lithiumchlorid und oxidativer Oxidation von Ni(0), wobei die Ni(II)-Spezies **176** ausgebildet wird (a). Ni(0) wird zuvor durch Reduktion von Ni(II) durch Cr(II) gebildet. Die Ni(II)-Spezies **176** unterläuft Transmetallierung mit Cr(II) (oder Cr(III)) zum Cr(III)-Organyl **177** (b), welches an den Aldehyd addiert (c). Das entstehende Chrom-Alkoholat **178** zerfällt nach wässriger Aufarbeitung zum korrespondierenden Alkohol **179**. Im Falle der katalytischen Variante (grün), wird als Reduktionsmittel für entstehendes Cr(III) unbedenkliches und kostengünstiges Mangan verwendet. Um den Chrom-Katalysezyklus zu schließen, können TMSCl oder Zirkonocendichlorid ( $\text{ZrCp}_2\text{Cl}_2$ ) hinzugegeben werden.<sup>[84]</sup> Dabei reagiert das Chrom-Alkoholat **178** unter Freisetzung von Cr(III) mit TMSCl zum entsprechenden TMS-geschützten Alkohol **179** und mit  $\text{ZrCp}_2\text{Cl}_2$  zum Zr-Alkoholat. Bei wässriger Aufarbeitung wird letzteres zum entsprechenden Alkohol hydrolysiert. Im Falle von enolisierbaren Aldehyden wird bevorzugt  $\text{ZrCp}_2\text{Cl}_2$  verwendet, da so eine Bildung des TMS-Enolethers und daraus resultierender Ausbeutenverlust vermieden wird.<sup>[84]</sup>



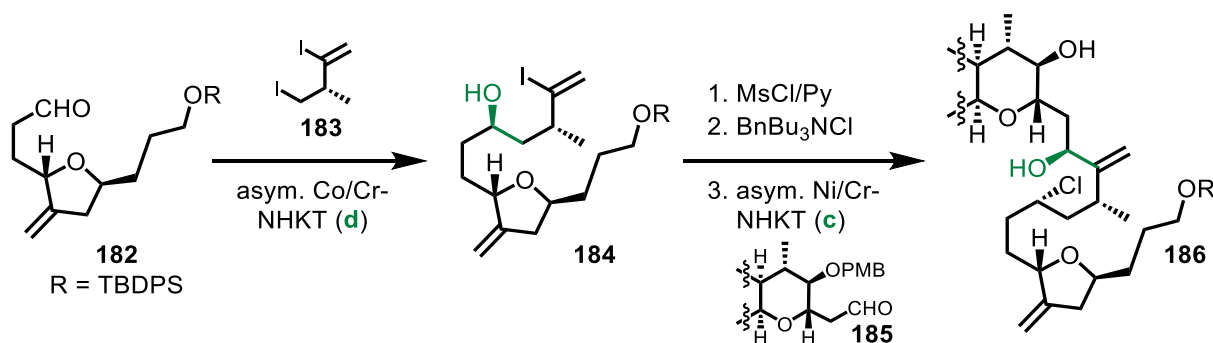
Schema 42: Reaktionsmechanismus der Ni(II)-katalysierten NHTK-Reaktion (stöchiometrisch: schwarz, katalytisch: grün)

Durch den hohen kovalenten Charakter der C-Cr-Bindung zeigt die NHTK-Reaktion eine hohe Chemoselektivität und konnte so in einigen Totalsynthesen angewendet werden.<sup>[85]</sup> Als bemerkenswerte Beispiele sind dabei die Synthesen von Halichondrin A-C nach KISHI *et al.* zu nennen.<sup>[16,17,86]</sup> Im Falle von Halichondrin C (**180**) konnten in der Totalsynthese acht C-C-Bindungen über NHTK-Reaktionen aufgebaut werden (Schema 43). Dabei handelt es sich größtenteils um katalytische, asymmetrische Reaktionen unter Verwendung eines Sulfonamid-Liganden **181** (b-h). Nur im Falle der Reaktion a, zeigte eine stöchiometrische Verwendung des Cr-Ligand-Komplexes (5 Äq.) deutlich besseren Umsatz. Alle Reaktionen zeigen sehr gute Ausbeuten und exzellente Diastereomerenverhältnisse auf, wobei diese durch einen synergistischen Effekt aus Substrat- und Katalysatorkontrolle erreicht werden.



Schema 43: C-C-Bindungsknüpfungen (grün) in der Synthese von Halichondrin C (**180**) nach KISHI *et al.*<sup>[87]</sup>

Insbesondere die Darstellung des Bausteins **186** in der Halichondrin-Synthese zeigt die Flexibilität und Chemoselektivität der NHTK-Reaktion (Schema 44): Aldehyd **182** kann mit Diiodid **183** zum entsprechenden Alkohol **184** in guter Ausbeute und sehr guter Diastereoselektivität umgesetzt werden (d). Dabei lässt sich durch die Verwendung von Cobalt(II)-Phthalocyanin (CoPc) selektiv das Alkyljodid adressieren. Nach Substitution des Alkohols durch Chlor, kann das Vinyljodid durch selektive Ni(II)-Aktivierung mit Aldehyd **185** zum Alkohol **186** umgesetzt werden (c).<sup>[87]</sup>



Schema 44: Synthese des Halichondrin-Bausteins **186** über asymmetrische Co/Cr- und Ni/Cr-NHTK-Reaktion.

Die Synthese der Halichondrine zeigt auf bemerkenswerte Weise die hohe Selektivität der NHTK-Reaktion. Dadurch eignet sie sich hervorragend für die Umsetzung hoch-komplexer Substrate, auch zu späten Zeitpunkten einer Synthese. Dies zeigen auch viele Beispiele einer intramolekularen Reaktion von Halogeniden mit Aldehyden unter Cr/Ni-vermittelten Makrozyklisierung. Die gängigste Umsetzung ist die eines Vinylidids mit einem Aldehyd zum Aufbau eines Vinylalkohol-Motivs. Als Beispiel ist hier der Alkohol **187** gezeigt, welcher im Zuge der Aplyronin A Synthese nach KIGOSHI *et al.* nach NHTK-Makrozyklisierung erhalten wurde (Abbildung 5).<sup>[88]</sup> Bei hoher Verdünnung konnte unter klassischen Bedingungen in fast quantitativer Ausbeute der 24-gliedrige Makrozyklus erhalten werden (Eintrag 1). Dabei konnte jedoch auch bei höheren Konzentrationen (Eintrag 2) keine Diastereoselektivität (*d.r.* = 1:1) erreicht werden. Lediglich die Verwendung eines chiralen Liganden **88** zeigte eine Diastereoselektivität von *d.r.* = 2:1, jedoch unter Ausbeuteverlust (Eintrag 3).

Nr.	Bedingungen	Edukt [mM]	Ausbeute [%] 19-R/19-S
1	CrCl <sub>2</sub> (20 Äq.), NiCl <sub>2</sub> (10 mol%), DMSO	1.0	46/50
2	CrCl <sub>2</sub> (5 Äq.), NiCl <sub>2</sub> (10 mol%), DMSO	10	46/49
3	CrCl <sub>2</sub> (10 Äq.), Ni(dppp) (4 mol%), Base (10 Äq.), Ligand xx (10 Äq.), MeCN	1.0	49/27

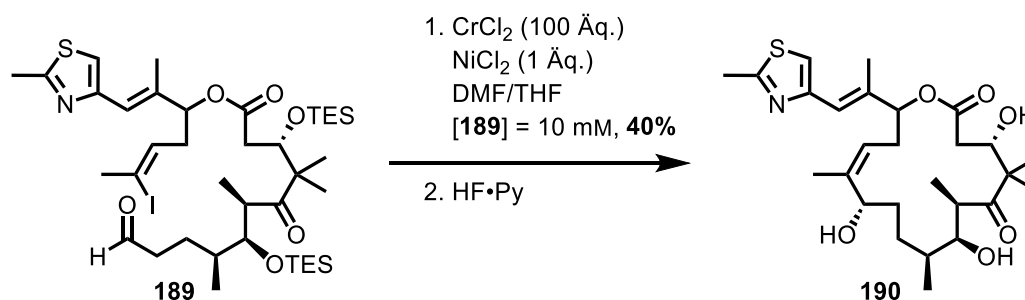
**187**  
R = DMBOM

Ligand:

**88**

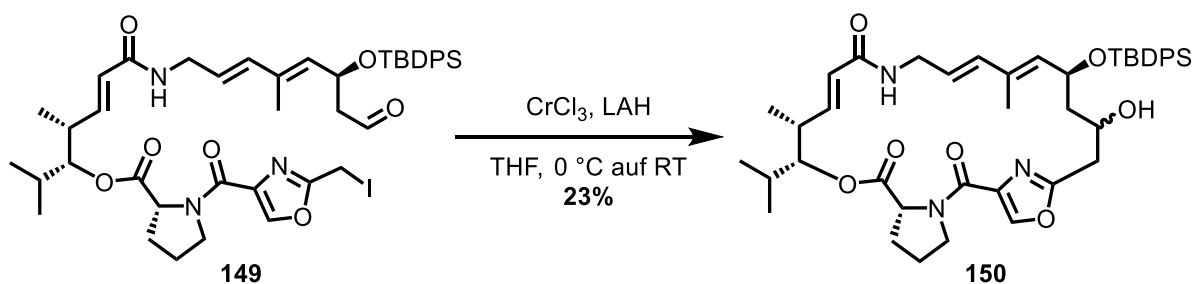
Abbildung 5: Bedingungen in der NHTK-Makrozyklisierung zum Alkohol **187** nach KIGOSHI *et al.*<sup>[88]</sup>

Im Gegensatz zum oben genannten Beispiel erforderte die Makrozyklisierung des 16-gliedrigen Iodoaldehyds **189** nach DANISHEFSKY *et al.* einen großen Überschuss an Chrom(II)chlorid (Schema 45). Dabei konnte Epothilon-Analogon **190** in moderater Ausbeute als einziges Diastereomer erhalten werden.<sup>[89]</sup>



Schema 45: NHTK-Reaktion zum Aufbau des Epothilon-Analogons **190** nach DANISHEVSKY *et al.*<sup>[89]</sup>

Im Rahmen der Streptogramin-Synthese wurde die NHTK-Reaktion ebenfalls erfolgreich angewendet. In der Synthese von PII<sub>B</sub> (**11**) konnte dabei 1998 nach UGUEN *et al.* Iodaldehyd **149** mit Chrom(II)chlorid zum Alkohol **150** umgesetzt werden (Schema 46).<sup>[90]</sup> Wie in der ersten Publikation von KISHI *et al.* wurde dabei Chrom(II)chlorid *in situ* durch Reduktion von Chrom(III)chlorid mit LAH generiert. Die nur mäßige Ausbeute von 23% dieser Umsetzung unterlag nach den Aussagen der Autoren zwei Faktoren: Zum einen wurde die Bildung eines defunktionalisierten Nebenprodukts detektiert. Zum anderen wurde postuliert, dass nur eines der beiden Amidrotamere in der Zyklisierung reagiert.<sup>[90]</sup> Trotz der mäßigen Ausbeute zeigt die Zyklisierungs-Strategie Erfolg und bildet Grundlage für die Anwendungsmöglichkeit in der Synthese von PII<sub>A</sub> (**13**). Diese wird im nachstehenden Abschnitt diskutiert.



Schema 46: NHTK-Reaktion nach UGUEN *et al.* zum Aufbau des Alkohols **150**.<sup>[90]</sup>



#### A.4.5.4 Studien zur Chrom(II)-vermittelten Makrozyklisierung

Abgesehen von der NHTK-Makrozyklisierung nach UGUEN *et al.* sind keine Chrom(II)-vermittelten Additionen von Halomethyloxazolen an Carbonyle bekannt.<sup>[90]</sup> Im Testsystem verzeichneten die Autoren eine mäßige Ausbeute von 51% bei der Addition des Iodids **152** an *Isobutyraldehyd* in THF. Da im Falle des Dehydroprolin-Iodaldehyds **29** der Ringschluss durch seine Konformation erschwert zu sein scheint (s. Abschnitt A.4.5.2), wurden zuvor Bedingungen in einem Testsystem untersucht. Dabei wurde Dihydrozimtaldehyd **191** mit Iodmethyl-Oxazol **152** umgesetzt. Nachfolgend sind die Ergebnisse unter verschiedenen Bedingungen aufgeführt (Tabelle 6). In Analogie zu der Beobachtung der SmI<sub>2</sub>-vermittelten BARBIER-Reaktion, führte die Verwendung von THF als Lösungsmittel hauptsächlich zum Protodeiodierungs-Produkt **159** (Tabelle 6, Eintrag 1). Im Falle von THP als Lösungsmittel konnte weniger Protodehalogenierung beobachtet und Alkohol **192** in moderater Ausbeute isoliert werden (Eintrag 2).

Tabelle 6: Optimierung der NHTK-Reaktion im Testsystem.

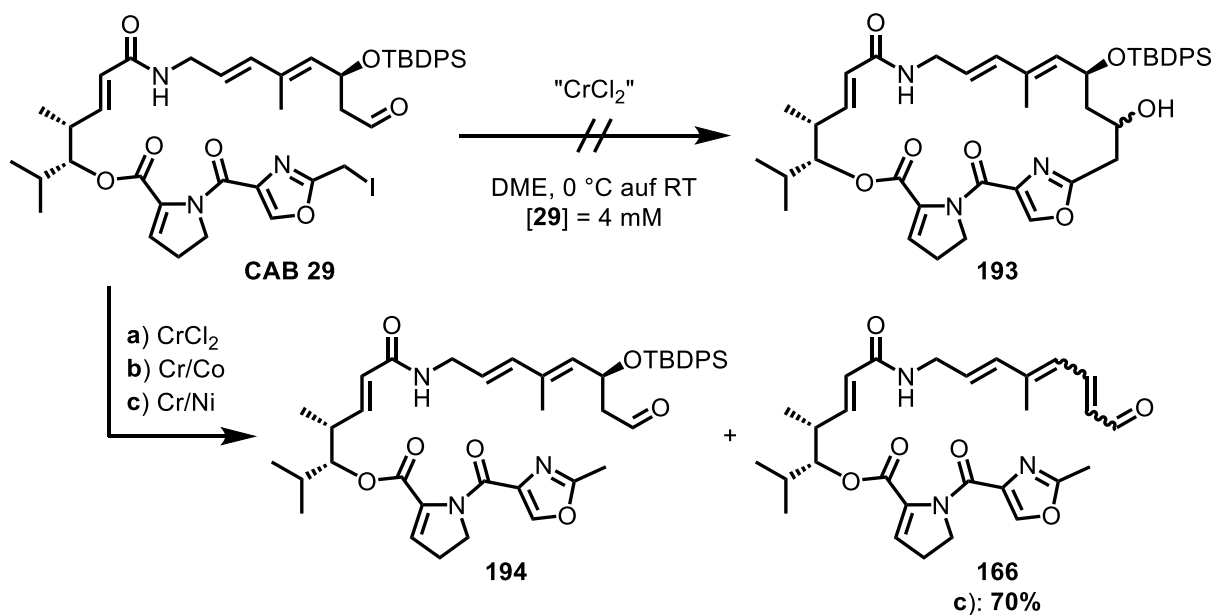
Reaction scheme: **191** (1 Äq.) + **152** (1 Äq.)  $\xrightarrow{\text{Bedingungen}}$  **192** + **159**

Eintrag	Reagenzien [Äquivalente]	LM, T, t	Ergebnis 192/159
1	CrCl <sub>2</sub> (4)	THF, 0 °C bis RT, üN	≈ 20/60 %
2	CrCl <sub>2</sub> (4)	THP, 0 °C bis RT, üN	≈ 40/50 %
3	CrCl <sub>2</sub> /NiCl <sub>2</sub> (4/0.1)	THF, 0 °C bis RT, üN	≈ 10/70 %
4	CrCl <sub>2</sub> /NiCl <sub>2</sub> (4/0.1)	THP, 0 °C bis RT, üN	≈ 20/60 %
5	CrCl <sub>2</sub> /CoPc (4/0.1)	THP, 0 °C bis RT, üN	≈ 40/10 %
6	CrCl <sub>2</sub> (4)	DME, 0 °C bis RT, üN	≈ <b>65/0 %</b>
7	CrCl <sub>2</sub> /NiCl <sub>2</sub> /LiCl (4/0.1/2)	DME, 0 °C, 1 h	≈ <b>80/10 %</b>
8	CrCl <sub>2</sub> /BBBPy/CoPc/Mn/LiCl/ ZrCp <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (0.3/0.33/0.1/2/2/2)	DME, 0 °C bis RT, üN	≈ <b>85/4 %</b>

Diese Beobachtung lässt zwei Rückschlüsse auf die Reaktivität von Iodmethyl-Oxazolen unter NHTK-Bedingungen zu: Zum einen lässt sich die Reaktivität in der Bildung des Chromorganyls mit der eines Allylhalogenids vergleichen, da keine zusätzliche Aktivierung durch Additive nötig ist. Zum anderen ist jedoch die Reaktivität des gebildeten Chromorganyls

gegenüber einer H-Abstraktion deutlich erhöht. Im Gegensatz dazu zeigen Allyl- oder Vinylhalogenide in den gängigen Lösungsmitteln (DMF, DMSO, MeCN, THF) keine Protodehalogenierung. Durch die Verwendung von katalytischen Mengen  $\text{NiCl}_2$  konnte dies zusätzlich bestätigt werden: Die deutliche Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit begünstigte die Bildung des Methyloxazols **159** weiterhin (Eintrag 3 und 4). Die besten Ergebnisse wurden mit 1,2-Dimethoxyethan (DME) als Lösungsmittel erreicht: Wurde nur  $\text{CrCl}_2$  verwendet, konnte kein Nebenprodukt detektiert werden, wobei Zersetzung des Aldehyds zu beobachten war (Eintrag 6). Mit  $\text{NiCl}_2$  als Katalysator konnte in deutlich verkürzter Reaktionszeit ein Verhältnis von etwa 8:1 **192/159** isoliert werden. Auch eine katalytische Variante mit CoPc und 4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridin als Liganden (BBBPy) lieferte den Alkohol **192** in sehr guter Ausbeute und minimalen Spuren des Protodehalogenierungs-Produkts **159**. Eine katalytische Variante eignet sich jedoch nicht um eine Makrozyklisierung in hoher Verdünnung durchzuführen. Somit ließ sich ein Trend der Defunktionalisierungs-geschwindigkeit ( $v_{\text{Defunk}}$ ) in Abhängigkeit des Lösungsmittels ( $v_{\text{Defunk}}$  für: DMF/DMSO/MeCN  $\gg$  THF  $>$  THP  $\geq$  DME) und ein Trend der Reaktionsgeschwindigkeit ( $v_{\text{R}}$ ) in Abhängigkeit des Additivs ( $v_{\text{R}}$  für:  $\text{CrCl}_2 < \text{CrCl}_2/\text{CoPc}/\text{BBBPy} \ll \text{CrCl}_2/\text{NiCl}_2/\text{LiCl}$ ) beobachten.

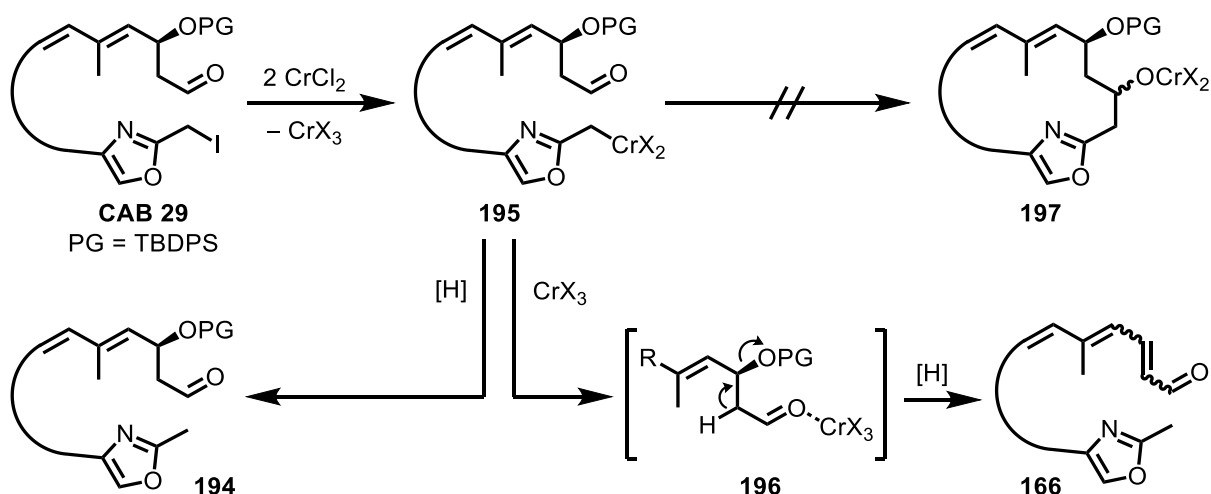
Die optimierten Bedingungen in den Einträgen 6,7 und 8 (als stöchiometrische Variante) wurden für eine Makrozyklisierung des Iodaldehyds CAB **9** in Betracht gezogen. Die Reaktionen wurden in großer Verdünnung (4 mM) in entgastem DME unter Ausschluss von Licht durchgeführt (Schema 47). Die Zugabe des Iodaldehyds **29** erfolgte langsam (über 1-4 h) bei 0 °C. Im Falle von  $\text{CrCl}_2$  konnte nach 48 h jedoch nur das Protodehalogenierungs-Produkt **194** isoliert werden. Somit lag auch hier die Vermutung nahe, dass eine Makrozyklisierung durch mangelnde Präkoordination erschwert ist. Um eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit zu erreichen, wurde im Folgenden eine stöchiometrische Cr/Co-Variante mit BBBPy als Ligand durchgeführt. Neben Zersetzungsprodukten konnte ebenfalls das Protodehalogenierungs-Produkt **194** detektiert werden. Zusätzlich kam es teilweise durch Eliminierung des OTBDPS-Restes zur Bildung des Triens **166**. Letzteres konnte als einziges Produkt bei der Cr/Ni-Implementierung isoliert werden. Nach bereits einer Stunde bei 0 °C wurde vollständiger Umsatz beobachtet und das Produkt **166** in etwa 70% isoliert, wobei Doppelbindungsisomere auftraten.



Schema 47: Umsetzung von CAB 29 in der Chrom(II)-vermittelten NHTK-Reaktion.

Nach reduktiver Ausbildung des Chrom-Organyls liegen drei konkurrierende Reaktionspfade vor: Zum einen kann durch reduktive Addition der gewünschte Alkohol **193** entstehen. Als Nebenreaktion kann wie bereits im Testsystem festgestellt, eine Protodeiodierung durch H-Abstraktion vom Lösungsmittel unter Ausbildung von **194** stattfinden. Zusätzlich ist eine Eliminierung des OTBDPS-Restes möglich, welche durch Koordination von CrX<sub>3</sub> als Lewis-Säure an den Aldehyd eingeleitet werden könnte. Durch Erhöhung der Azidität in  $\alpha$ -Position des Aldehyds kann es zur spontanen Deprotonierung kommen, wodurch über einen E<sub>1</sub>cB- bzw. E<sub>2</sub>-Mechanismus oder Ausbildung eines intermediären Chrom-Enolats HOTBDPS zu Trien **166** eliminiert wird.

Die Beobachtungen sind im folgenden Schema mechanistisch genauer beschrieben (Schema 48). Die Bildung des Chrom-Organyls **195** wird durch Verwendung von Additiven beschleunigt. Mit höherer Reaktionsgeschwindigkeit nimmt die Konzentration des Chrom-Organyls **195** und CrX<sub>3</sub> somit vom Cr- über das Cr/Co- zum Cr/Ni-System hin deutlich zu. Die Bildung des Eliminierungsprodukts **166** scheint dabei von der CrX<sub>3</sub>-Konzentration abzuhängen: Bei niedriger Konzentration (CrCl<sub>2</sub>) ist die Eliminierung deutlich langsamer als die H-Abstraktion vom Lösungsmittel, wodurch nur das Protodeiodierungs- **194** und kein Eliminierungs-Produkt **166** detektiert werden konnte. Im Falle des Cr/Co-Systems konnten beide Produkte **194** und **166** beobachtet werden, was für eine mäßige Konzentration an CrX<sub>3</sub> spricht. Bei hoher Konzentration (Cr/Ni) kommt es schnell zur formalen Eliminierung von HOTBDPS, welches weiterhin die Defunktionalisierung begünstigt.



Schema 48: Mechanistische Betrachtung zur Bildung der Nebenprodukte **194** und **166**.

Eine erfolgreiche Makrozyklisierung setzt voraus, dass Iodid und Aldehyd in räumlicher Nähe zueinander vorliegen. Im Falle des  $\text{PII}_\text{B}$ -Vorläufers **149** nach PANEK *et al.*<sup>[45]</sup> und UGUEN *et al.*<sup>[90]</sup> ist dies durch H-Brücken des Amids gegeben. Dabei liegt der CAB-Baustein als Rotamer (1:1) vor, welches auf die Rotationsbarriere der Amidbindung des Oxazols zurückzuführen ist. Diese Barriere könnte zum einen durch die Ringstruktur des Prolins, als auch durch die H-Brücken hervorgerufen werden.

Um diese Vermutung weiter zu untersuchen, wurden die Konformationsenergien beider Makrozyklisierungsvorläufer CAB **149** nach PANEK *et al.* und Iodaldehyd **29** mittels *Chem3D Pro* in einem vereinfachten Modell betrachtet. Dazu wurden beide Strukturen zuerst einer MM2-Energieminimierung unterzogen. Anschließend wurde die Konformationsenergie der Rotamere in Abhängigkeit des Diederwinkels  $\alpha$  ( $\text{C}_{22}\text{-N}_{27}\text{-C}_{28}\text{-C}_{30}$ ) der Amidbindung berechnet, resultierend in einer ersten Näherung (schwarz). Da für eine Makrozyklisierung die räumliche Nähe vorauszusetzen ist, wurde im Folgenden der Abstand ( $d$ ) zwischen den Kohlenstoffen der reaktiven Zentren ( $\text{CH}_2\text{I}$  und  $\text{CHO}$ ) vermessen und das Rotamer mit minimalem Abstand als Ausgangspunkt einer Optimierung gewählt. Dazu wurde wiederum eine MM2-Energieminimierung und Konformationsanalyse in Abhängigkeit des Diederwinkels  $\alpha$  durchgeführt, resultierend in einer zweiten Näherung (grün), wobei das Konformer (M) mit dem kleinsten Abstand abgebildet ist.

Im Falle des PANEK-Vorläufers **149** zeigen sich für die Konformationsenergie ein globales Minimum (M1) bei etwa 25 kcal/mol und ein lokales (M2) bei 38 kcal/mol nach zweiter Näherung (Abbildung 6). Diese legen eine Rotationsbarriere um die Amidbindung nahe, wobei im Falle von M1 eine gute räumliche Nähe der reaktiven Zentren von etwa  $d = 4 \text{ \AA}$  vorliegt. Zusätzlich zeigt das abgebildete Konformer M1, dass eine Wasserstoff-Brückenbindung zwischen Amid-H und Carbonyl wahrscheinlich ist ( $d = 2.1 \text{ \AA}$ ) und somit für zusätzliche energetische Absenkung sorgt. Im Falle des zweiten Rotamers (M2) liegen keine H-Brücken vor und mit einem Abstand von  $d = 9 \text{ \AA}$  scheint eine Makrozyklisierung unwahrscheinlich. Dies würde ebenfalls die Vermutung von UGUEN *et al.* bestätigen, dass nur eines der beiden Rotamere in einer Makrozyklisierung reagiert.

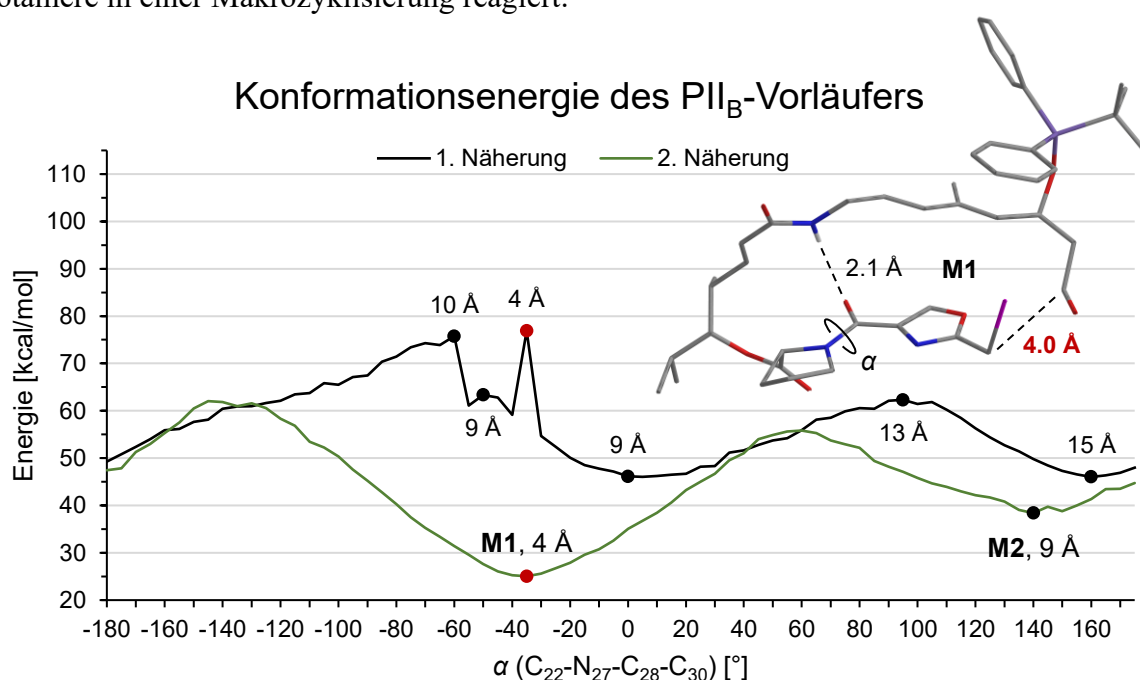


Abbildung 6: Konformationsenergien des PII<sub>B</sub>-Vorläufers **149** in Abhängigkeit des Diederwinkels  $\alpha$ .

Die Konformationsenergie des Iodaldehyds **29** in Abhängigkeit des Diederwinkels  $\alpha$  zeigt im Vergleich einen deutlich flacheren Kurvenverlauf (Abbildung 7). Die Rotationsbarriere zwischen den Konformationsisomeren ( $M1 = 46 \text{ kcal/mol}$  und  $M2 = 52 \text{ kcal/mol}$ ) scheint hier deutlich geringer zu sein, wodurch bei Raumtemperatur keine Rotamere zu detektieren sind (NMR). Eine schwächere Wasserstoff-Brückenbindung zwischen Amid-NH und Oxazol-Sauerstoff ( $d = 2.2 \text{ \AA}$ ) führt wohl zu einer energetischen Absenkung von M1, welche jedoch nicht sonderlich groß ausfällt. Generell liegen die Konformere des Iodaldehyds **29** im Gegensatz zum PANEK-Vorläufer **149** energetisch deutlich höher und zeigen große Abstände der reaktiven Zentren auf. Bei der Rotation um  $\alpha$  ist der Abstand in keinem Falle geringer als  $d = 11 \text{ \AA}$ , welches die deutlich erschwerte Makrozyklisierung erklären würde.

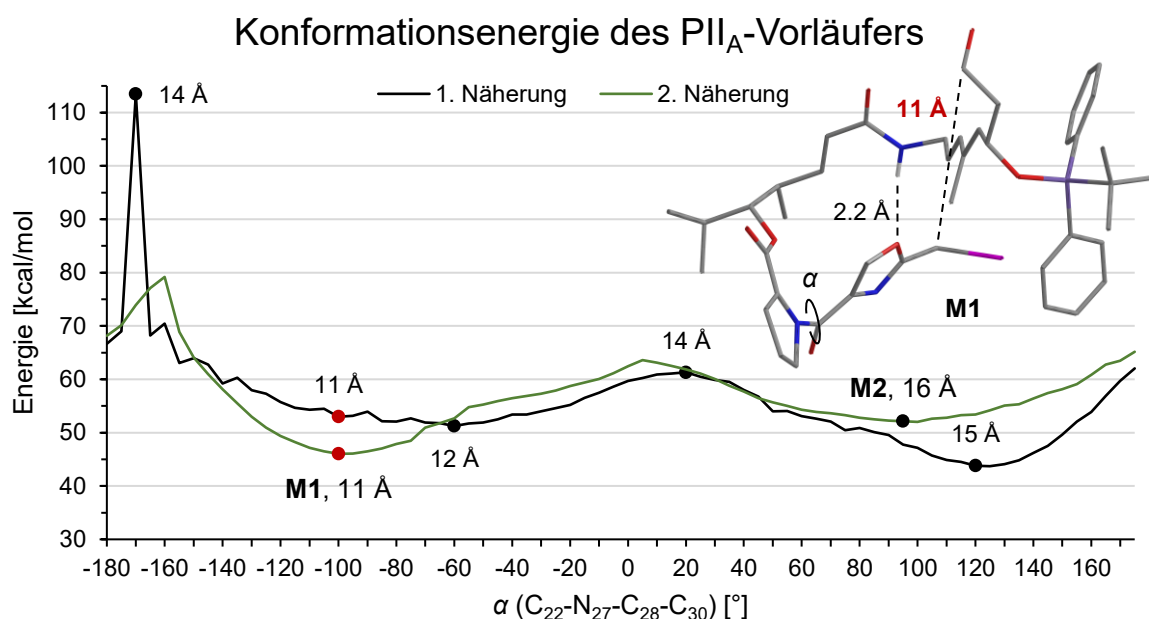
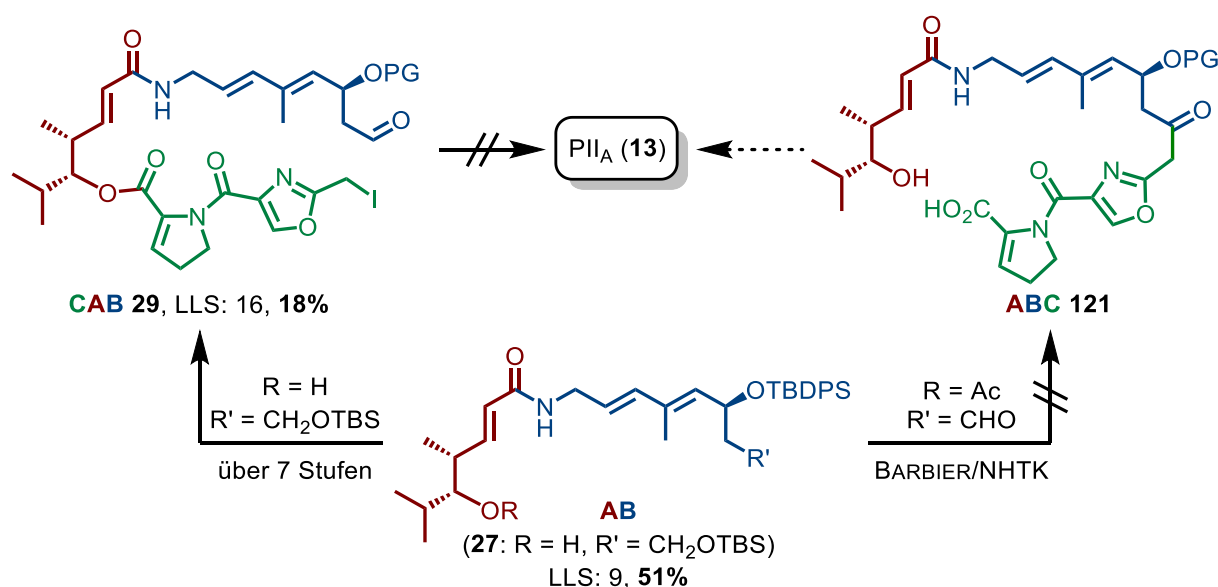


Abbildung 7: Konformationsenergien des PII<sub>A</sub>-Vorläufers **29** in Abhängigkeit des Diederwinkels  $\alpha$ .

Die Konformation und damit die räumliche Nähe der Iodmethyl- und Aldehyd-Funktionalität scheint maßgeblich von der Ringstruktur des Prolins abzuhängen. Im Falle des PII<sub>B</sub>-Vorläufers **149** ermöglicht die Wasserstoff-Brückenbindung eine Präkoordination mit geeignetem Abstand der reaktiven Zentren (Abbildung 6, M1:  $d = 4$  Å). Im PII<sub>A</sub>-Vorläufer **29** ist dieser Abstand durch schwächere/nicht vorhandene Wasserstoff-Brücken deutlich größer (Abbildung 7, M1:  $d = 11$  Å) und erschwert eine Makrozyklisierung somit erheblich. Sowohl die SmI<sub>2</sub>-vermittelte BARBIER- als auch die NHTK-Reaktion ließen somit keine Makrozyklisierung zum korrespondierenden Alkohol zu.

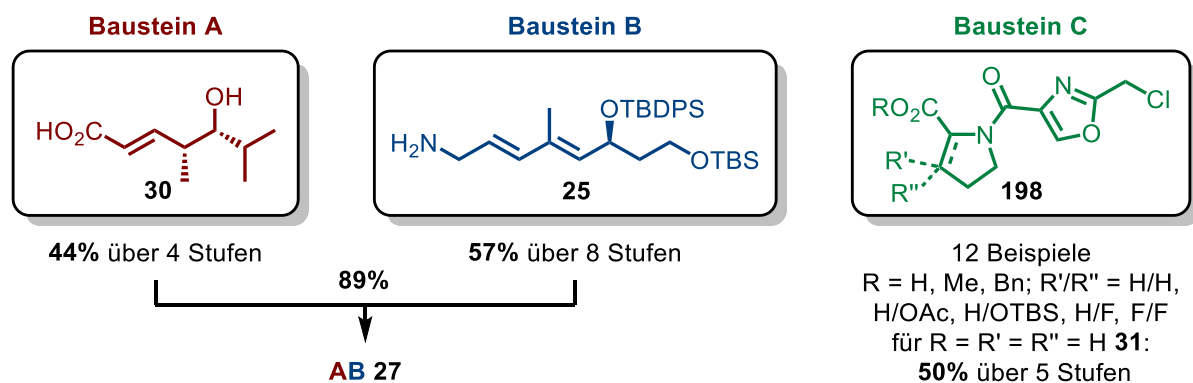
## A.5 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zwei Makrozyklisierungsvorläufer CAB **29** und ABC **121** zum totalsynthetischen Aufbau des Streptogramins Pristinamycin II<sub>A</sub> (**13**) in Betracht gezogen (Schema 49). Als gemeinsamer Vorläufer diente AB **27**, welcher in einer neuartigen Reaktionssequenz in hoher Ausbeute stereoselektiv über neun Stufen (längste lineare Sequenz, LLS) aus den zwei Bausteinen A (rot) und B (blau) dargestellt werden konnte. Obwohl eine direkte Veresterung des AB-Bausteins **27** mit dem neuartigen Dehydroprolin-Baustein C (grün) nicht möglich war, lieferte eine sequenzielle Route CAB **29** in hoher Ausbeute (LLS: 16, 18%). Der Aufbau des ABC-Zyklisierungsvorläufers **121** war mittels SmI<sub>2</sub>-vermittelter BARBIER- bzw. NHTK-Reaktion zwischen AB **122** und C hingegen nicht möglich.



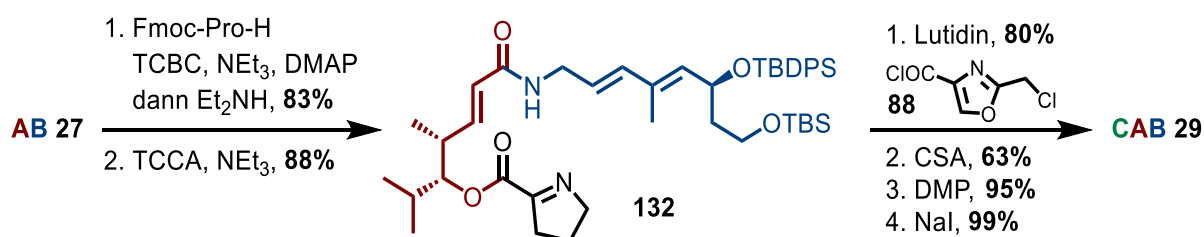
Schema 49: Übersicht zur Synthese der Makrozyklisierungs-Vorläufer CAB **27** und ABC **121**.

Die Entwicklung einer konvergenten Synthese stützte sich auf die Bausteine A **30**, B **25** und C **198** (Schema 50). Baustein A **30** konnte in 44% über vier Stufen erhalten werden. Baustein B **25** konnte in einer neu entwickelten *chiral pool* Route in exzellenten 57% über acht Stufen dargestellt werden. Im Vergleich zur Synthese von SCHLESSINGER *et al.*<sup>[41]</sup> konnte die Stufenanzahl reduziert und die Ausbeute verdoppelt werden. Die anschließende Amidierung der Bausteine A **30** und B **25** lieferte Baustein AB **27**. Dessen Veresterung mit verschiedenen Analoga des Bausteins C war hingegen nicht möglich. Im Falle der Dehydroprolinsäure **31** kam es zur intramolekularen Reaktion, welche nicht unterbunden werden konnte. Die in 3-Position substituierten Derivate (R'/R'' = H/OAc, H/OTBS, H/F, F/F, **117-120**) wiesen einen zu hohen sterischen Anspruch auf.



Schema 50: Übersicht der synthetisierten Bausteine A **30**, B **25**, AB **27** und C **198**.

Alternativ wurde CAB **29** sequenziell synthetisiert (Schema 51): Ausgehend von AB **27** konnte der Makrozyklisierungsvorläufer CAB **29** in einer Ausbeute von 34% über sieben Stufen dargestellt werden.



Schema 51: Sequenzielle Synthese des Zyklisierungsvorläufers CAB **29**.

Analog ließen sich ebenfalls der Alanin-Vorläufer **129**, welcher Zugang zu Madumycin II (**10**) liefern würde, und der literaturbekannte Vorläufer **81** nach PANEK *et al.*<sup>[45]</sup> darstellen (Abbildung 8). Dabei wurde die Synthese jedoch keiner Optimierung unterzogen.

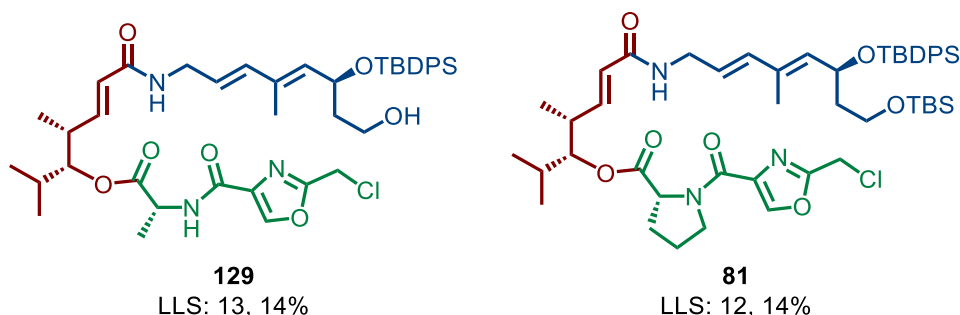
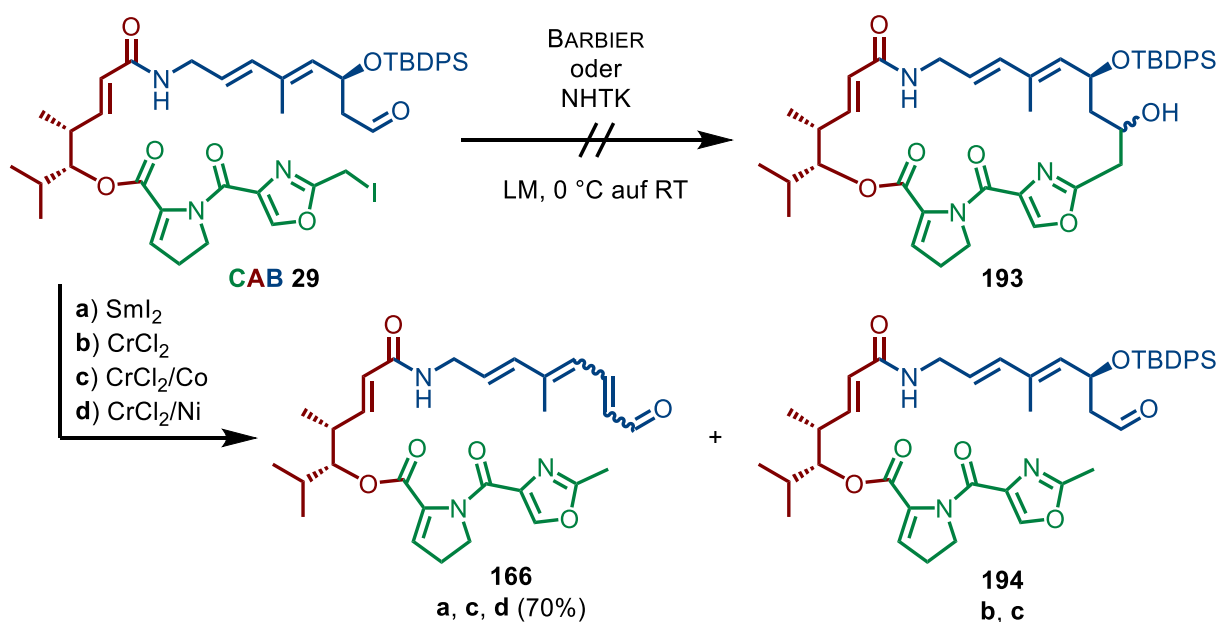


Abbildung 8: Synthetisierte Madumycin II- und PII<sub>B</sub>- Makrozyklisierungs-Vorläufer **129** und **81**.

Iodaldehyd **29** wurde anschließend in  $SmI_2$ -vermittelten BARBIER- und NHTK-Reaktionen umgesetzt (Schema 52). In beiden Fällen kam es jedoch zu keiner Additionsreaktion zum entsprechenden Alkohol **193**.



Unter verschiedenen Bedingungen (a, b, c, d) trat zu unterschiedlichen Anteilen ein Gemisch von Protodeiodierung und/oder Eliminierung des OTBDPS-Restes auf. Die Reaktionsgeschwindigkeit der Makrozyklisierung scheint durch fehlende Präkoordination (H-Brücken) zu langsam zu sein, wodurch die Bildung des Methyl-Oxazols **194** und Triens **166** möglich sind. Vermutlich verläuft die Eliminierung über die reduktive Bildung eines Samarium-Enolats (BARBIER) bzw. die Koordination von  $\text{CrX}_3$  als LEWIS-Säure mit folgender Deprotonierung (NHTK).

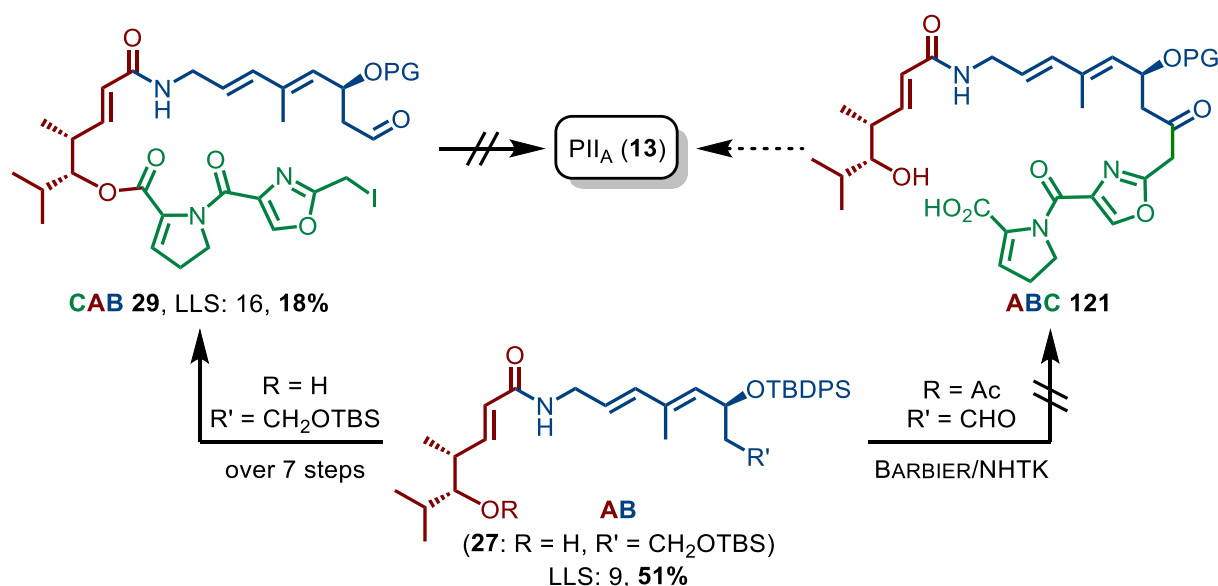


Schema 52: Ergebnisse der BARBIER- bzw. NHTK-Umsetzung von CAB 29.

Im Gegensatz zum Vorläufer nach PANEK *et al.*, eignet sich Dehydroprolin-CAB **29** nicht als Substrat in einer reduktiven Addition für die Makrozyklisierung zum 23-gliedrigen Ring. Nach theoretischer Konformationsanalyse liegt die Vermutung nahe, dass die fehlende Präkoordination durch H-Brücken die Makrozyklisierung drastisch erschwert. Im Rahmen dieser Arbeit konnte jedoch maßgeblich zu neuen Syntheserouten intermediärer Bausteine in hohen Ausbeuten und Stereoselektivitäten beigetragen und das Verständnis um die Chemie der Streptogamine erweitert werden.

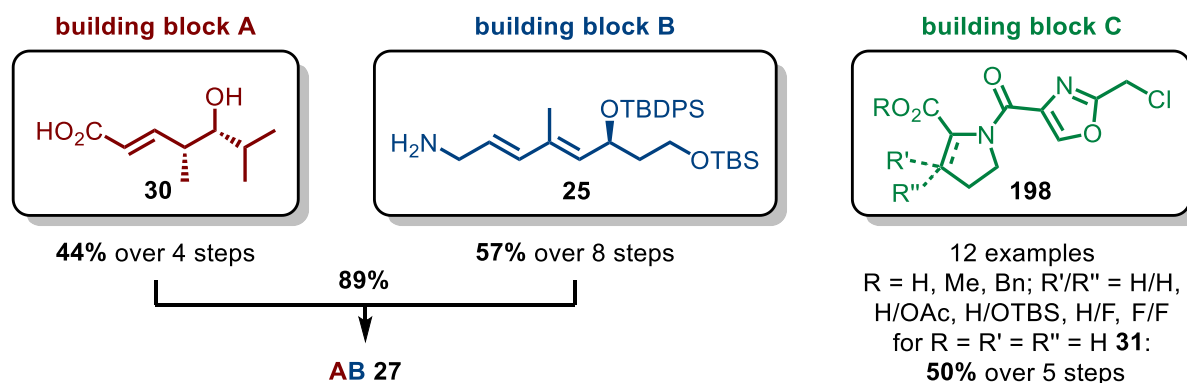
## A.6 Summary

In this work two possible precursors CAB **29** and ABC **121** towards the total synthesis of Pristinamycin II<sub>A</sub> (**13**) via macrocyclization were considered (Scheme 1). As unified precursor AB-building block **27** could be synthesized in a nine-step procedure (longest linear sequence, LLS) in high yield and stereoselectivity from building blocks A (red) and B (blue). Although the esterification of AB **27** with novel dehydropyrolidine-building block C was not possible, the sequential construction of CAB **29** was achieved in excellent yields (LLS: 16, 18%). The synthesis of ABC **121** via SmI<sub>2</sub>-mediated BARBIER- or NHTK-reaction on the other hand was not possible.

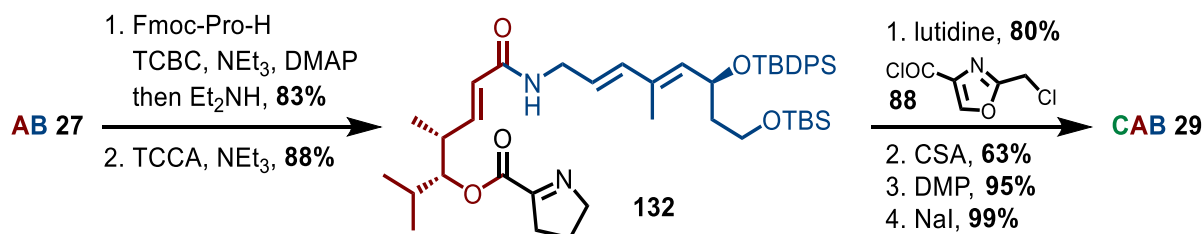


Scheme 1: Overview of considered syntheses towards macrocyclization precursors CAB **29** and ABC **121**.

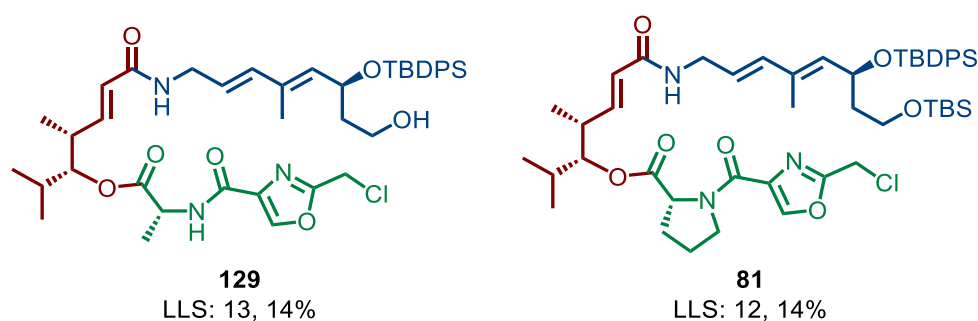
The development of a convergent synthesis was based on building blocks A **30**, B **25** and C **198** (Scheme 2). Building block A **30** could be synthesized in 44% over four steps. Using a chiral pool approach, building block B **25** could be isolated in excellent yield of 57% over eight steps. This route towards the synthesis of building block B **25** is the shortest known to date, reducing the synthetic steps by two and increasing the yield by two-fold compared to SCHLESSINGER *et al.*<sup>[41]</sup> Subsequent amidation of A **30** and B **25** yielded AB **27**. The esterification of AB **27** with different derivatives of building block C on the other hand was not possible. An intramolecular reaction of dehydropyrolidine derivative **31** could not be prevented. In case of the substituted derivatives (R'/R'' = H/OAc, H/OTBS, H/F, F/F, **117-120**) the steric demand seemed to be too high.


 Scheme 2: Overview of synthesized building blocks A **30**, B **25**, AB **27** and C **198**.

Alternatively, CAB **29** was synthesized sequentially (Scheme 3): Starting from AB **27**, a reaction sequence of seven steps yielded cyclization precursor CAB **29** in 34%.

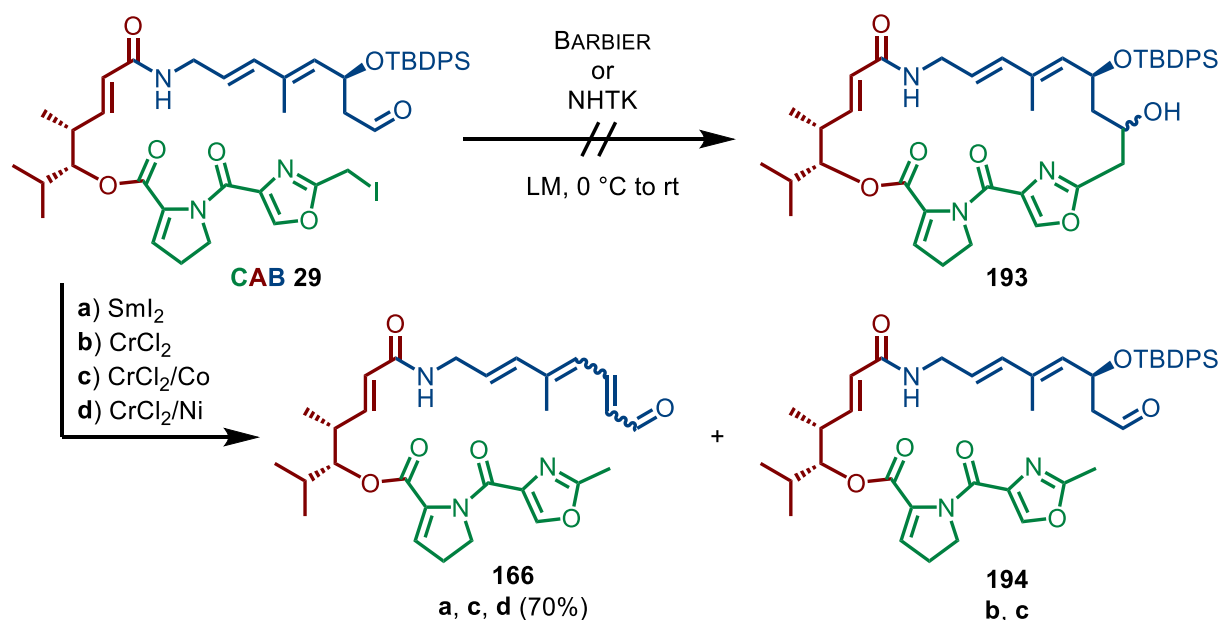

 Scheme 3: Sequential synthesis of macrocyclization precursor CAB **29**.

In addition, the syntheses of the corresponding alanine-derivative **129** as possible precursor for Madumycin II (**10**) and literature known compound **81** following PANEK *et al.*<sup>[45]</sup> were achieved (Figure 1). Even without optimization the syntheses show high yields.


 Figure 1: Synthesized Madumycin II- and PII<sub>β</sub>- macrocyclization precursors **129** and **81**.

Subsequently, iodoaldehyde **29** was used in SmI<sub>2</sub>-mediated BARBIER- and NHTK-reactions (Scheme 4). However, both implementations showed no intramolecular reductive addition towards the formation of alcohol **193**. Instead using different conditions (a, b, c, d) lead to different ratios of proto-deiodination and/or elimination of the OTBDPS-residue.

The macrocyclization seems to be too slow, due to the lack of proximity of functional groups (hydrogen bonds), whereas the formation of methyl-oxazole **194** and triene **166** arise. Elimination could take place via reductive formation of a Sm-enolate (BARBIER) or coordination of  $\text{CrX}_3$  as LEWIS-acid with subsequent deprotonation (NHTK).



Scheme 4: BARBIER- and NHTK-implementation results of CAB **29**.

Although having high similarity to the precursor reported by PANEK *et al.*, CAB **29** seems to be unsuitable for a macrocyclization via reductive addition towards the 23-membered backbone. The theoretical conformational analysis suggests that the chance for cyclization seems to be decreased severely, possibly through the lack of hydrogen-bonds. Nevertheless, new synthetic strategies towards advanced intermediates in high yield and stereoselectivity could be established and the understanding of Streptogramin chemistry expanded.

## A.7 Experimenteller Teil

### A.7.1 Vorbemerkungen zum Experimentellen Teil

#### A.7.1.1 Sprache

Der nachfolgende Teil ist in englischer Sprache verfasst.

#### A.7.1.2 Methods and Materials

All **non-aqueous reactions** were carried out using flame-dried glassware under argon atmosphere. All solvents were distilled by rotary evaporation. Solvents for non-aqueous reactions were dried as follows prior to use: Tetrahydrofuran (THF) and tetrahydropyran (THP) were dried with potassium hydroxide and subsequently distilled from Solvona<sup>®</sup>. Methylene chloride, acetonitrile, *N,N'*-dimethylpropyleneurea (DMPU), 4-methylmorpholine (NMM), diethylamine (Et<sub>2</sub>NH), triethylamine and diisopropylamine were distilled from calcium hydride and methanol from magnesium. Dry dimethylformamide (DMF), 1,2-dimethoxyethane (DME), dimethylsulfoxide (DMSO), pyridine, methyl- and ethyl acetate were bought from *Acros Organics* and stored over 4 Å molecular sieves. Toluene was distilled from Solvona<sup>®</sup>. Degassing was carried out by *Freeze-Pump-Thaw* technique (three cycles). All other commercially obtained reagents were used as received.

Reactions were monitored by **thin layer chromatography** (TLC) using Merck Silica Gel 60 F<sub>254</sub>-plates and visualised by fluorescence quenching under UV-light. In addition, TLC-plates were stained using a potassium permanganate or cerium sulfate/phosphomolybdic acid stain. **Chromatographic purification** of products was performed on Merck Silica Gel 60 (230-400 mesh) unless otherwise noted using a forced flow of eluents. Concentration *in vacuo* was performed by rotary evaporation at 40 °C and appropriate pressure and by exposing to fine vacuum at room temperature if necessary.

**NMR spectra** were recorded on a Bruker AV 300 MHz, AV III 500 MHz, AV III HD 500 MHz spectrometer at room temperature. Chemical shifts are reported in ppm with the solvent resonance as internal standard. Data are reported as follows: s = singlet, bs = broad singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, sext = sextet, m = multiplet. Diastereomers are featured with a/b, rotamers with \*/\*\*.

**Mass spectra** were recorded by the mass service department of the Philipps-Universität Marburg. HR-EI, ESI or APCI mass spectra were acquired with an LTQ-FT mass spectrometer (Thermo Fischer Scientific). The resolution was set to 100 000.

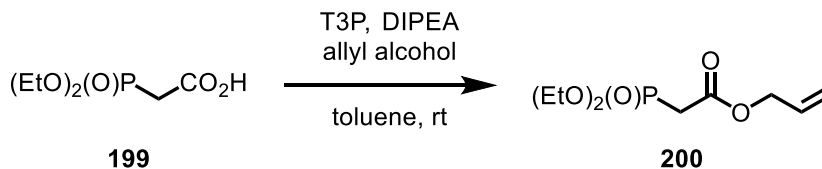
**IR spectra** were recorded on a Bruker IFS 200 spectrometer. The absorption bands are given in wave numbers ( $\text{cm}^{-1}$ ), intensities are reported as follows: s = strong, m = medium, w = weak, br = broad band.

**Melting points** were determined on a Mettler Toledo MP70 using one end closed capillary tubes.

**Optical rotations** were determined at 20 °C for Na-D wavelength (589 nm) with a Krüss P8000-T polarimeter.

## A.7.2 Synthesis of reagents and starting materials

### A.7.2.1 Synthesis of allyl 2-(diethoxyphosphoryl)acetate (**200**)



acid <b>199</b> [196.14, $\rho = 1.22 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq.	15.3 mmol	2.46 mL
allyl alcohol [58.08, $\rho = 0.85 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq.	15.3 mmol	1.05 mL
DIPEA [129.25, $\rho = 0.76 \text{ g/cm}^3$ ]	2.60 eq.	39.8 mmol	6.76 mL
T3P [318.13, 50 w% in EtOAc, $\rho = 1.07 \text{ g/cm}^3$ ]	1.30 eq.	19.9 mmol	11.8 mL

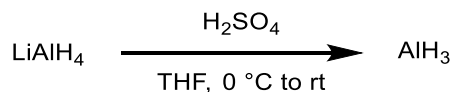
To a solution of allyl alcohol in toluene (50 mL) at room temperature under an atmosphere of argon were added acid **199**, propanephosphonic acid anhydride and *N,N*-diisopropylethylamine. After 4 h water was added, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x) and the combined extracts were washed with a sat. sodium bicarbonate solution and brine. After drying (magnesium sulfate) and filtration, the volatiles were removed *in vacuo* to yield allyl phosphonoacetate **200** (3.50 g, 14.8 mmol, 97%) as orange oil which was used without further purification.

**TLC:**  $R_f = 0.26$  (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1).

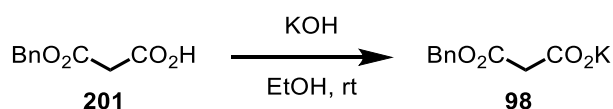
**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.91$  (ddt, 1H,  $^3J = 17.2, 10.5, 5.7 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>=CH), 5.35 (dq, 1H,  $^3J = 17.2, ^2J = 1.5 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>=), 5.25 (dq, 1H,  $^3J = 10.5, ^2J = 1.5 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>=), 4.64 (d, 2H,  $^3J = 5.7 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 4.22-4.12 (m, 4H, 2xCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.99 (d, 2H,  $^3J = 21.5 \text{ Hz}$ , PCH<sub>2</sub>), 1.34 (t, 6H,  $^3J = 17.1 \text{ Hz}$ , 2xCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 165.5$  (CO<sub>2</sub>), 131.6 (CH<sub>2</sub>=CH), 118.7 (CH<sub>2</sub>=CH), 66.1 (=CHCH<sub>2</sub>), 62.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 34.3 (d,  $^1J = 134.3 \text{ Hz}$ , PCH<sub>2</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>) ppm.

## A.7.2.2 Synthesis of aluminium hydride-solution (alane)

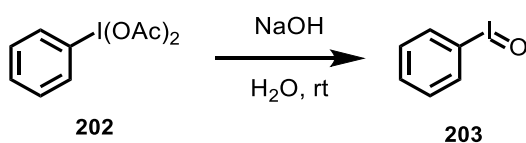


A solution of lithium aluminium hydride (1 M in tetrahydrofuran) at 0 °C under an atmosphere of argon was diluted with tetrahydrofuran (to 0.5 M). After careful addition of sulfuric acid (conc., 0.50 eq.), the mixture was stirred overnight reaching room temperature. The suspension was allowed to sit for at least 2 h and the supernatant solution was used in the following nitrile reduction.

A.7.2.3 Synthesis of potassium 3-(benzyloxy)-3-oxopropanoate (**98**)

acid <b>201</b> [194.19]	1.00 eq.	24.5 mmol	5.00 g
KOH [0.6 M in ethanol]	1.00 eq.	24.5 mmol	40.8 mL

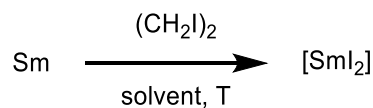
To a solution of acid **201** in ethanol (5 mL) at room temperature under an atmosphere of argon was added a solution of potassium hydroxide dropwise. After 30 min the suspension was diluted with diethyl ether and the precipitate collected by filtration (diethyl ether), which yielded potassium carboxylate **98** (4.54 g, 19.5 mmol, 82%) as white powder.

A.7.2.4 Synthesis of iodosylbenzene (**203**)

iodosobenzene diacetate <b>202</b> [322.21]	1.00 eq.	6.21 mmol	2.00 g
NaOH [3 M in water]	5.30 eq.	32.9 mmol	11.0 mL

To stirred iodosobenzene diacetate (neat) at room temperature was added aqueous sodium hydroxide dropwise over a period of 10 min. The reaction mixture was stirred overnight, diluted with water and after 1 h, filtered. The resulting solid was washed with chloroform (2x), dried in high vacuum and finely ground to afford a pale yellow powder of **203** (1.20 g, 5.45 mmol, 88%).



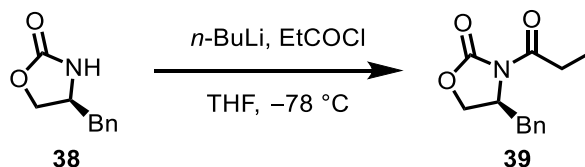
**A.7.2.5 Preparation of samarium diiodide solutions**

samarium [150.36]	1.00 eq.	1.33 mmol	200 mg
1,2-diiodoethane [281.86]	0.70 eq.	0.93 mmol	262 mg

Samarium metal was dry stirred under an atmosphere of argon overnight, after which dry, degassed solvent was added (0.1-0.2 M regarding to 1,2-diiodoethane). 1,2-diiodoethane was purified prior to use by taking up in ether and washing with sat. sodium thiosulfate solution. The organic layer was separated, dried (sodium sulfate) and filtered. The solvent was removed *in vacuo* to yield a white powder, which was stored under the protection of light at 4 °C. Freshly purified 1,2-diiodoethane was added to the samarium suspension at room temperature. In case of tetrahydrofuran the mixture was stirred for at least 4 h, showing colour changes from yellow to green, finally giving a dark blue solution. The supernatant solution was used in further reactions. In case of tetrahydropyran the mixture was heated at 55 °C overnight to give a dark blue suspension. Due to lower solubility in tetrahydropyran, the slurry was used in further reactions.

### A.7.3 Synthesis of Building Block A

#### A.7.3.1 Synthesis of (S)-4-benzyl-3-propionyloxazolidin-2-one (**39**)



(S)-oxazolidinone <b>38</b> [177.20]	1.00 eq.	28.2 mmol	5.00 g
<i>n</i> -BuLi [2.5 M in hexane]	1.05 eq.	29.6 mmol	11.9 mL
propionyl chloride [119.19, $\rho = 1.06\text{ g/cm}^3$ ]	1.10 eq.	31.0 mmol	2.71 mL

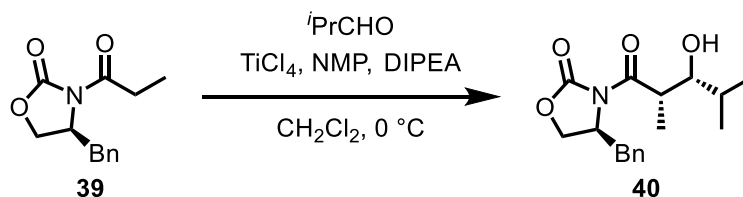
To a solution of (S)-oxazolidinone **38** in tetrahydrofuran (60 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , under an atmosphere of argon was added a solution of *n*-butyllithium in hexane dropwise over 10 min. The mixture was stirred for 15 min and propionyl chloride was added dropwise over 10 min. After 3 h at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , sat. ammonium chloride solution was added (30 mL). The mixture was extracted with ethyl acetate (3x) and the combined extracts were dried (magnesium sulfate). After removal of the solvent *in vacuo* the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to yield oxazolidinone **39** (6.50 g, 27.9 mmol, 99%) as white solid.

**TLC:**  $R_f = 0.76$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.37\text{--}7.27$  (m, 3H, Ph-CH), 7.23-7.19 (m, 2H, Ph-CH), 4.43 (dddd, 1H,  $^3J = 9.9, 6.9, 3.5, 3.3\text{ Hz}$ , NCH), 4.24-4.15 (m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 3.31 (dd, 1H,  $^2J = 13.4\text{ Hz}$ ,  $^3J = 3.3\text{ Hz}$ , O-CH<sub>2</sub>), 3.07-2.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.77 (dd, 1H,  $^2J = 13.4\text{ Hz}$ ,  $^3J = 9.6\text{ Hz}$ , O-CH<sub>2</sub>), 1.16 (t, 3H,  $^3J = 7.4\text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.1$  (NCO), 153.5 (NCO<sub>2</sub>), 135.4 (Ph-C<sub>q</sub>), 129.4 (2xPh-CH), 129.0 (2xPh-CH), 127.4 (Ph-CH), 66.2 (O-CH<sub>2</sub>), 55.18 (NCH), 38.0 Ph-CH<sub>2</sub>), 29.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 8.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

### A.7.3.2 Synthesis of (S)-4-benzyl-3-((2S,3R)-3-hydroxy-2,4-dimethylpentanoyl)-oxazolidin-2-one (**40**)



oxazolidinone <b>39</b> [233.27]	1.00 eq.	21.4 mmol	5.00 g
TiCl <sub>4</sub> [189.68, $\rho = 1.73 \text{ g/cm}^3$ ]	1.05 eq.	22.5 mmol	2.47 mL
DIPEA [129.25, $\rho = 0.74 \text{ g/cm}^3$ ]	1.10 eq.	23.6 mmol	4.12 mL
NMP [99.13, $\rho = 1.03 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq.	21.4 mmol	2.06 mL
<i>isobutyraldehyde</i> [72.11, $\rho = 0.79 \text{ g/cm}^3$ ]	1.30 eq.	27.9 mmol	2.54 mL

To a solution of oxazolidinone **39** in methylene chloride (100 mL) at 0 °C, under an atmosphere of argon was added titanium tetrachloride dropwise. After 15 min *diisopropylethylamine* was added over a period of 5 min, and the mixture was stirred for 45 min. *N*-methylpyrrolidone was added and after 10 min freshly distilled *isobutyraldehyde*. After 2 h half sat. ammonium chloride solution was added and the mixture was extracted with methylene chloride (3x). The combined extracts were dried (magnesium sulfate) and the solvent removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 10:1 to 5:1) to yield hydroxy oxazolidinone **40** (5.90 g, 19.3 mmol, 90%) as colourless crystalline solid as one diastereomer.

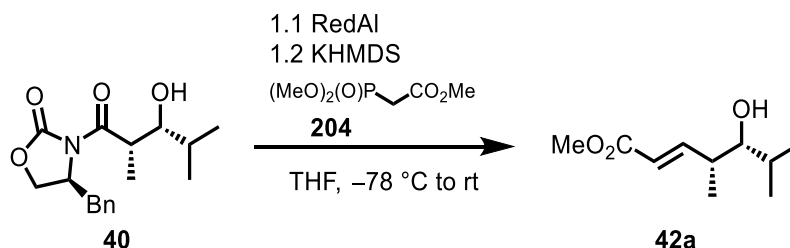
**TLC:**  $R_f = 0.59$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.36\text{--}7.20$  (m, 5H, Ph-CH), 4.74-4.66 (m, 1H, NCH), 4.26-4.17 (m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 3.95 (dq, 1H,  $^3J = 7.0, 2.5 \text{ Hz}$ , CHCH<sub>3</sub>), 3.54 (dd, 1H,  $^3J = 8.5, 2.1 \text{ Hz}$ , CHOH), 3.26 (dd, 1H,  $^2J = 13.4, ^3J = 3.2 \text{ Hz}$ , OCH<sub>2</sub>), 2.86 (bs, OH), 2.79 (dd, 1H,  $^2J = 13.4, ^3J = 9.5 \text{ Hz}$ , OCH<sub>2</sub>), 1.79-1.67 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.24 (d, 3H,  $^3J = 7.0 \text{ Hz}$ , CHCH<sub>3</sub>), 1.04 (d, 3H,  $^3J = 6.6 \text{ Hz}$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.91 (d, 3H,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 178.1$  (NC=O), 153.0 (CO<sub>2</sub>), 135.2 (Ph-C<sub>q</sub>), 129.6 (2xPh-CH<sub>2</sub>), 129.1 (2xPh-CH<sub>2</sub>), 127.6 (Ph-CH), 76.8 (CHOH), 66.3 (Ph-CH<sub>2</sub>), 55.3 (NCH), 39.8 (CHCH<sub>3</sub>), 38.1 (OCH<sub>2</sub>), 31.0 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.0 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 10.1 (CHCH<sub>3</sub>) ppm.

The analytical data is in accordance with literature.<sup>[43]</sup>

### A.7.3.3 Synthesis of methyl (4*R*,5*R*,*E*)-5-hydroxy-4,6-dimethylhept-2-enoate (**42a**)



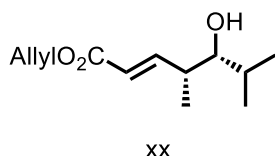
hydroxy oxazolidinone <b>40</b> [305.37]	1.00 eq.	16.4 mmol	5.00 g
RedAl [3.5 M in toluene]	1.20 eq.	19.7 mmol	5.61 mL
phosphonoacetate <b>204</b> [236.20, $\rho = 1.12 \text{ g/cm}^3$ ]	2.00 eq.	32.8 mmol	6.91 mL
KHMDS [0.50 M in toluene]	1.90 eq.	31.1 mmol	62.2 mL

To a solution of hydroxy oxazolidinone **40** in tetrahydrofuran (80 mL) at -78 °C under an atmosphere of argon was added a solution of sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminium hydride in toluene (3.5 M) over 10 min and stirred reaching -50 °C till complete conversion (TLC, 3 h). To a solution of phosphonoacetate **204** in tetrahydrofuran (30 mL) in a separate flask at -78 °C under an atmosphere of argon was added a solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide over 5 min and stirred for at least 1 h. After complete conversion, the ylide-solution was transferred via cannula to the *in situ* generated alkoxy-aluminate at -78 °C. The mixture was stirred overnight reaching room temperature. A sat. ROCHELLE-salt solution was added and the mixture stirred for 30 min at room temperature. After extraction with ethyl acetate (3x) the combined extracts were washed with brine (20 mL), dried (magnesium sulfate) and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to yield ester **42a** (1.75 g, 8.24 mmol, 50%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f = 0.40$  (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.93 (dd, 1H,  $^3J = 15.7, 8.0 \text{ Hz}$ , CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 5.87 (dd, 1H,  $^3J = 15.7, ^4J = 1.2 \text{ Hz}$ , CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 3.73 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.27 (t, 1H,  $^3J = 5.5 \text{ Hz}$ , CHOH), 2.51 (sext, 1H,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , CHCH<sub>3</sub>), 1.73 (sext, 1H,  $^3J = 6.9 \text{ Hz}$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.41 (d, 1H,  $^3J = 5.5 \text{ Hz}$ , CHOH), 1.09 (d, 3H,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , CHCH<sub>3</sub>), 0.94 (d, 3H,  $^3J = 6.9 \text{ Hz}$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.92 (d, 3H,  $^3J = 6.9 \text{ Hz}$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.



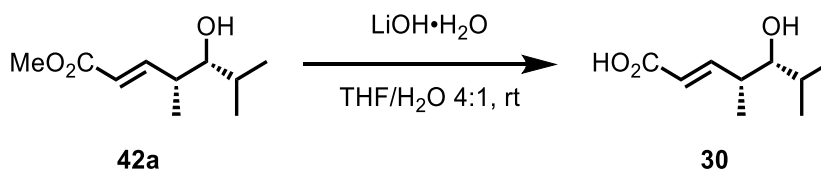
**Allyl (4*R*,5*R*,*E*)-5-hydroxy-4,6-dimethylhept-2-enoate (42c)**

Following the same procedure using hydroxy oxazolidinone **40** (1.15 g, 3.77 mmol) and allyl phosphonoacetate **200** (1.59 mL, 7.53 mmol) yielded allyl ester **42c** (0.40 g, 1.88 mmol, 50%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f = 0.46$  (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.96 (dd, 1H,  $^3J = 15.8, 8.0$  Hz, CH=CHCO<sub>2</sub>), 5.95 (ddt, 1H,  $^3J = 17.2, 10.4, 5.8$  Hz, CH<sub>2</sub>=CH), 5.89 (dd, 1H,  $^3J = 15.8, ^4J = 1.2$  Hz, CH=CHCO<sub>2</sub>), 5.34 (dq, 1H,  $^3J = 17.2, ^2J = 1.5$  Hz, CH<sub>2</sub>=), 5.34 (dq, 1H,  $^3J = 10.4, ^2J = 1.5$  Hz, CH<sub>2</sub>=), 4.64 (dt, 2H,  $^3J = 5.7, ^4J = 1.4$  Hz, CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 3.29 (t, 1H,  $^3J = 5.8$  Hz, CHOH), 2.53-2.49 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 1.76-1.70 (m, 1H, CHMe<sub>2</sub>), 1.10 (d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.93 (d, 3H,  $^3J = 6.8$  Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.92 (d, 3H,  $^3J = 6.8$  Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 166.2 (CO<sub>2</sub>), 152.2 (CH=CHCO<sub>2</sub>), 132.3 (CH<sub>2</sub>=CH), 120.3 (CH=CHCO<sub>2</sub>), 118.2 (CH<sub>2</sub>=CH), 79.2 (CHOH), 65.1 (=CHCH<sub>2</sub>), 40.0 (CHCH<sub>3</sub>), 31.0 (CHMe<sub>2</sub>), 19.7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16.6 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 13.9 (CHCH<sub>3</sub>) ppm.

**A.7.3.4 Synthesis of (4*R*,5*R*,*E*)-5-hydroxy-4,6-dimethylhept-2-enoic acid (30)**

ester <b>42a</b> [186.25]	1.00 eq.	5.91 mmol	1.10 g
LiOH·H <sub>2</sub> O [41.95]	6.00 eq.	35.4 mmol	1.49 g

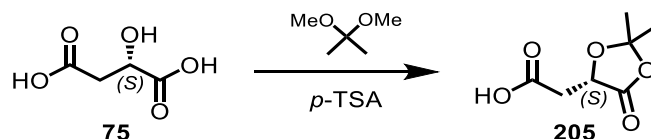
To a solution of ester **42a** in a 5:1 mixture of water/tetrahydrofuran (18 mL) at room temperature was added lithium hydroxide monohydrate in one portion. After stirring overnight water was added and the pH-value was adjusted (pH = 3) with hydrochloric acid (1 M). The mixture was extracted with ethyl acetate (3x), the combined extracts dried (magnesium sulfate), filtered and the volatiles removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to yield acid **30** (1.01 g, 5.86 mmol, 99%) as white solid.

**TLC:**  $R_f = 0.25$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

- $^1\text{H}$ -NMR:** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.04 (dd, 1H,  $^3J$  = 15.7, 8.1 Hz,  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ ), 5.88 (dd, 1H,  $^3J$  = 15.7 Hz,  $^4J$  = 1.2 Hz,  $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ ), 3.29 (t, 1H,  $^3J$  = 5.8 Hz,  $\text{CHOH}$ ), 2.58-2.51 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.76-1.69 (m, 1H,  $\text{CHMe}_2$ ), 1.12 (d, 3H,  $^3J$  = 6.7 Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 0.94 (d, 3H,  $^3J$  = 4.6 Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.92 (d, 3H,  $^3J$  = 4.6 Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.
- $^{13}\text{C}$ -NMR:** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.2 ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 154.5 ( $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ ), 120.3 ( $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{H}$ ), 79.1 ( $\text{CHOH}$ ), 40.0 ( $\text{CHCH}_3$ ), 31.0 ( $\text{CHMe}_2$ ), 19.7 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 16.6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 13.8 ( $\text{CHCH}_3$ ) ppm.
- FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3396 (w), 2964 (m), 2934 (w), 2876 (w), 2676 (w), 1693 (s), 1652 (w), 1464 (w), 1414 (w), 1388 (w), 1280 (m), 1195 (w), 1154 (w), 1131 (w), 1081 (w), 988 (m), 972 (w), 871 (w), 732 (w), 679 (w), 629 (w), 561 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .
- m.p:** 86°C (chloroform).
- $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ :** +30° (c = 0.5, chloroform).

## A.7.4 Synthesis of Building Block B

### A.7.4.1 Synthesis of (S)-2-(2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yl) acetic acid (**205**)



L-malic acid <b>75</b> [134.09]	1.00 eq.	37.3 mmol	5.00 g
2,2-dimethoxypropane [104,15, $\rho = 0.85 \text{ g/cm}^3$ ]			19 mL
<i>p</i> -TSA monohydrate [190.22]	0.01 eq.	0.37 mmol	71 mg

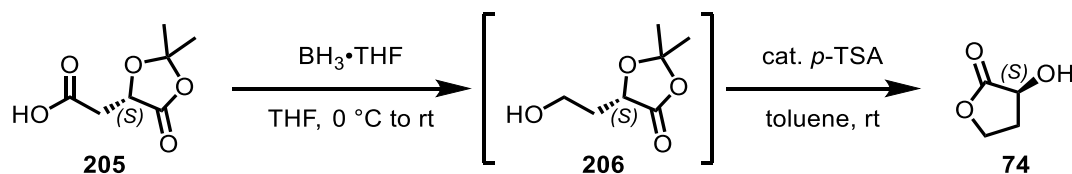
To a solution of L-malic acid **75** in 2,2-dimethoxypropane at room temperature under an atmosphere of argon was added *p*-toluenesulfonic acid monohydrate. After 3 h, water (25 mL) containing sodium bicarbonate (31 mg, 0.37 mmol, 0.01 eq.) was added. The aqueous layer was separated and extracted with methylene chloride (3x) and the combined organic layers were dried (sodium sulfate) and filtered. After removal of solvents, the crude product was dissolved in diethyl ether (25 mL) and *n*-pentane (30 mL) was added. The solvent was removed slowly (rotary evaporation) until about half amount of solvent remained. The mixture was allowed to stand for 1 h whereupon a white solid precipitated. The solid was filtered off on a glass filter frit and was washed with *n*-pentane. This procedure was repeated twice and combining of crops yielded acetal **205** (5.33 g, 30.6 mmol, 82%) as white solid.

**TLC:**  $R_f = 0.18$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.52$  (bs, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 4.72 (dd, 1H,  $^3J = 6.5, 3.9 \text{ Hz}$ , CH), 3.00 (dd, 1H,  $^2J = 17.2, ^3J = 3.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.86 (dd, 1H,  $^2J = 17.2, ^3J = 6.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 1.62 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.58 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 174.3$  ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 171.7 ( $\text{CO}_2$ ), 111.4 ( $\text{C}_q\text{Me}_2$ ), 70.4 (CH), 35.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.8 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



A.7.4.2 Synthesis of (*S*)-3-hydroxydihydrofuran-2(3H)-one (**74**)

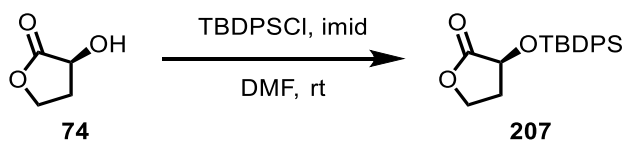
acetal <b>205</b> [174.15]	1.00 eq.	30.4 mmol	5.30 g
BH <sub>3</sub> ·tetrahydrofuran [1 M in tetrahydrofuran]	1.05 eq.	32.0 mmol	32.0 mL
<i>p</i> -TSA monohydrate [190.22]	0.01 eq.	0.30 mmol	58 mg

To a solution of acid **205** in tetrahydrofuran (35 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon was added borane in tetrahydrofuran dropwise over 30 min (gentle bubbling). After addition, the mixture was stirred for 2.5 h at 0 °C and afterwards overnight reaching room temperature. After addition of methanol (15 mL) the mixture was concentrated to give a crude oil, which was purified by flash chromatography (ethyl acetate/*n*-pentane 1:1 to 7:3). The possibility of yielding a mixture of the reduction product **206** and butyrolactone **74** arises. A solution of **206** in toluene (75 mL) was treated with *p*-toluenesulfonic acid monohydrate and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. Evaporation of volatiles *in vacuo* and purification by flash chromatography (ethyl acetate/*n*-pentane 1:1 to 7:3) yielded lactone **74** (2.48 g, 24.3 mmol, 80%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.17 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.54-4.40 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.23 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 10.5, 9.3, 6.0 Hz, CHOH), 3.20 (bs, 1H, OH), 2.66-2.57 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 2.35-2.19 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 177.5 (CO<sub>2</sub>), 67.4 (CHOH), 65.0 (OCH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>CHOH) ppm.

A.7.4.3 Synthesis of (*S*)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)dihydrofuran-2(3H)-one (**207**)

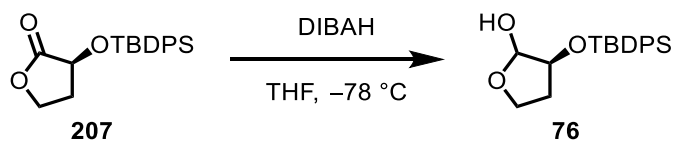
hydroxylactone <b>74</b> [102.09]	1.00 eq.	24.0 mmol	2.48 g
TBDPSCl [274.86, $\rho = 1.06 \text{ g/cm}^3$ ]	1.50 eq.	36.0 mmol	9.33 mL
imidazole [68.08]	2.50 eq.	60.0 mmol	4.08 g

To a solution of hydroxylactone **74** in dry dimethylformamide (25 mL) at room temperature under an atmosphere of argon were added imidazole and TBDPSCl. After stirring overnight, the solution was poured into a 1:1:1:1 mixture of *n*-pentane, diethyl ether, brine and water. The layers were separated, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x) and the combined organic layers were dried (magnesium sulfate). Removal of volatiles *in vacuo* and purification by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 12:1) yielded silyl ether **207** (7.35 g, 21.6 mmol, 90%) as colourless crystals.

**TLC:**  $R_f = 0.85$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.82\text{--}7.79$  (m, 2H, Ph-CH), 7.71–7.68 (m, 2H, Ph-CH), 7.45–7.37 (m, 6H, Ph-CH), 4.39–4.28 (m, 2H, CHOSi, OCH<sub>2</sub>), 4.01 (dt, 1H,  $^3J = 9.5, 6.7 \text{ Hz}$ , OCH<sub>2</sub>), 2.27–2.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.10 (s, 9H, *t*Bu) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 136.0$  (2xPh-CH), 135.7 (2xPh-CH), 130.1 (2xPh-CH), 127.8 (4xPh-CH), 68.6 (CHOSi), 64.3 (OCH<sub>2</sub>), 32.2 (*t*Bu-C<sub>q</sub>), 26.7 (*t*Bu), 19.2 (CH<sub>2</sub>CHOSi) ppm. (CO<sub>2</sub> was not detectable due to low intensity).

A.7.4.4 Synthesis of (3*S*)-3-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)tetrahydrofuran-2-ol (**76**)

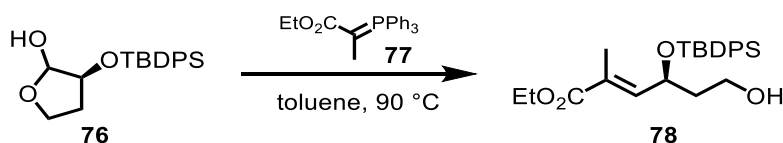
lactone <b>207</b> [340.49]	1.00 eq.	21.4 mmol	7.30 g
DIBAH [1.20 M in methylene chloride]	1.10 eq.	23.6 mmol	19.7 mL

To a solution of lactone **207** in tetrahydrofuran (100 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  under an atmosphere of argon was added a solution of diisopropylaluminium hydride dropwise. After 4 h a sat. ROCHELLE-salt solution was added and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. After the addition of ethyl acetate, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x) and the combined extracts were dried (magnesium sulfate). The volatiles were removed *in vacuo* to yield crude lactol **76** (7.30 g, 21.3 mmol, 99%) which was used without any further purification. An analytical sample was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) yielding a mixture of diastereomers (a:b = 1.2:1).

**TLC:**  $R_f = 0.76$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.70\text{--}7.63$  (m, 4H, Ph-CH), 7.49-7.36 (m, 6H, Ph-CH), 5.26<sup>a</sup> (d, 1H,  $^3J = 3.0$  Hz, OCHOH), 5.16<sup>b</sup> (dd, 1H,  $^3J = 7.9, 4.1$  Hz, OCHOH), 4.29-4.23 (m, 1H, CHOSi), 4.19-3.99<sup>a</sup> (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.74-3.67<sup>b</sup> (m, 1H, OCH<sub>2</sub>), 2.12-2.00 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.84-1.77 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.11<sup>b</sup> (s, 9H, *t*Bu), 1.07<sup>a</sup> (s, 9H, *t*Bu) ppm.

#### A.7.4.5 Synthesis of ethyl (*S,E*)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-6-hydroxy-2-methylhex-2-enoate (**78**)



lactol <b>76</b> [342.51]	1.00 eq.	21.0 mmol	7.20 g
ylide <b>77</b> [362.41]	1.50 eq.	31.5 mmol	11.4 g

To a solution of lactol **76** in toluene (100 mL) at room temperature under an atmosphere of argon was added ylide **77**. The mixture was heated at 90 °C for 3 h, after which the solvent was removed *in vacuo*. The crude yellow oil was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to yield alcohol **78** (7.40 g, 17.4 mmol, 83%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.20 (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.69-7.67 (m, 2H, Ph-CH), 7.64-7.62 (m, 2H, Ph-CH), 7.46-7.37 (m, 4H, Ph-CH), 7.35-7.32 (m, 2H, Ph-CH), 6.69 (dq, 1H,  $^3J$  = 8.7,  $^4J$  = 1.5 Hz, C<sub>q</sub>=CH), 4.68 (dt, 1H,  $^3J$  = 8.7, 5.8 Hz, CHOSi), 4.16-4.09 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.82-3.76 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.69-3.64 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 1.83-1.77 (m, 3H, OH, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.37 (d, 3H,  $^4J$  = 1.5 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (t, 3H,  $^3J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9H, *t*Bu) ppm.

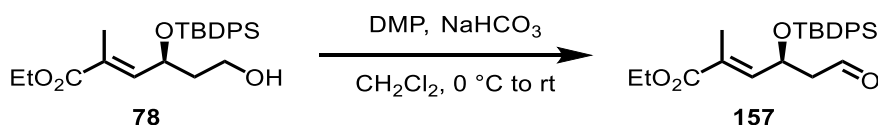
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 167.6 (CO<sub>2</sub>), 142.8 (C<sub>q</sub>=CH), 135.9 (2xPh-CH), 135.8 (2xPh-CH), 133.5 (Ph-C<sub>q</sub>), 133.4 (Ph-C<sub>q</sub>), 129.9 (Ph-CH), 129.8 (Ph-CH), 127.8 (2xPh-CH), 127.5 (2xPh-CH), 126.9 (C<sub>q</sub>=CH), 69.1 (CHOSi), 60.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 59.6 (CH<sub>2</sub>OH), 39.1 (CH<sub>2</sub>CHOSi), 27.0 (*t*Bu), 19.2 (*t*Bu-C<sub>q</sub>), 14.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.3 (C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>NO<sub>4</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 449.2119, found 449.2123.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3476 (w), 3071 (w), 3048 (w), 2957 (w), 2932 (m), 2892 (w), 2858 (w), 1976 (w), 1712 (s), 1654 (w), 1589 (w), 1473 (w), 1446 (w), 1428 (m), 1390 (w), 1366 (w), 1318 (w), 1260 (m), 1189 (w), 1131 (w), 1111 (s), 1081 (w), 1056 (w), 939 (w), 919 (w), 822 (w), 740 (m), 703 (s), 671 (w), 613 (m), 506 (m), 419 (w) cm<sup>-1</sup>.

**$[\alpha]^{20}_D$ :** -72° (c = 0.5, chloroform).

#### A.7.4.6 Synthesis of ethyl (*S,E*)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methyl-6-oxohex-2-enoate (**157**)



alcohol <b>78</b> [426.63]	1.00 eq.	0.35 mmol	150 mg
DMP [424.14]	1.10 eq.	0.39 mmol	164 mg
NaHCO <sub>3</sub> [84.01]	3.00 eq.	1.10 mmol	89 mg

To a solution of alcohol **78** in methylene chloride (3.5 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon were added solid sodium bicarbonate and *Dess-Martin*-periodinane. The suspension was stirred for 1 h, after which sat. solutions of sodium bicarbonate and sodium thiosulfate were added. After stirring at room temperature for 20 min, the aqueous layer was extracted with methylene chloride (3x). The combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered and the solvents removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to yield aldehyde **157** (140 mg, 0.33 mmol, 94%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.60 (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.75 (t, 1H,  $^3J$  = 4.7 Hz CHO), 7.64-7.60 (m, 4H, Ph-CH), 7.46-7.33 (m, 6H, Ph-CH), 6.68 (dq, 1H,  $^3J$  = 8.9,  $^4J$  = 1.5 Hz, C<sub>q</sub>=CH), 4.92 (ddd, 1H,  $^3J$  = 15.9, 8.9, 6.7 Hz, CHOSi), 4.17-4.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.69 (ddd, 1H,  $^3J$  = 15.9, 6.7,  $^4J$  = 2.6 Hz, CH<sub>2</sub>CHO), 2.52 (ddd, 1H,  $^3J$  = 15.9, 6.7,  $^4J$  = 2.6 Hz, CH<sub>2</sub>CHO), 1.37 (d, 3H,  $^4J$  = 1.4 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (t, 3H,  $^3J$  = 7.1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9H, *t*Bu) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 200.3 (CHO), 167.4 (CO<sub>2</sub>), 141.1 (C<sub>q</sub>=CH), 135.8 (2xPh-CH), 135.8 (2xPh-CH), 133.1 (Ph-C<sub>q</sub>), 133.0 (Ph-C<sub>q</sub>), 130.0 (Ph-CH), 129.8 (Ph-CH), 127.8 (C<sub>q</sub>=CH), 127.8 (2xPh-CH), 127.6 (2xPh-CH), 66.3 (CHOSi), 60.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.6 (CH<sub>2</sub>CHO), 26.8 (*t*Bu-C<sub>q</sub>), 19.2 (*t*Bu), 14.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.4 (C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

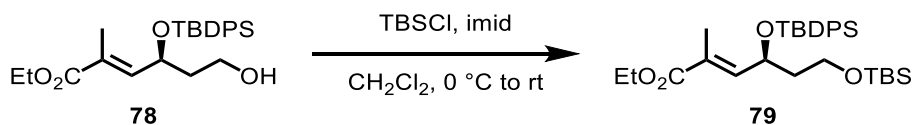
**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 447.1962, found 447.1962.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3072 (w), 2958 (w), 2932 (w), 2896 (w), 2858 (w), 2726 (w), 1712 (s), 1656 (w), 1589 (w), 1471 (w), 1446 (w), 1428 (w), 1390 (w), 1365 (w),

1317 (w), 1242 (m), 1203 (w), 1131 (w), 1109 (s), 1059 (m), 999 (w), 938 (w), 856 (w), 822 (m), 742 (m), 702 (s), 670 (w), 611 (m), 506 (s), 489 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ :  $-34^{\circ}$  ( $c = 0.9$ , chloroform).

#### A.7.4.7 Synthesis of ethyl (*S,E*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylhex-2-enoate (**79**)



alcohol <b>78</b> [342.51]	1.00 eq.	17.1 mmol	7.30 g
TBSCl [150.72]	2.00 eq.	34.2 mmol	5.16 g
imidazole [68.08]	1.50 eq.	25.7 mmol	1.75 g

To a solution of alcohol **78** in methylene chloride (90 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon was added *tert*-butyldimethylsilyl chloride and imidazole. The mixture was stirred overnight reaching room temperature. After the addition of half sat. ammonium chloride solution, the layers were separated and the aqueous was extracted with methylene chloride (3x). The combined extracts were dried (magnesium sulfate), the solvent was removed *in vacuo* and the residue purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 20:1) to yield TBS-ether **79** (8.80 g, 16.3 mmol, 95%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f = 0.39$  (*n*-pentane/ethyl acetate 20:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.66$ -7.61 (m, 4H, Ph-CH), 7.42-7.30 (m, 6H, Ph-CH), 6.60 (dd, 1H,  $^3J = 8.9$ ,  $^4J = 1.1$  Hz,  $\text{C}_q=\text{CH}$ ), 4.68 (dt, 1H,  $^3J = 8.7$ , 6.3 Hz, CHOSi), 4.15-4.06 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 3.71-3.67 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 3.60-3.56 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 1.93-1.86 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHOSi}$ ), 1.68-1.61 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHOSi}$ ), 1.35 (d, 3H,  $^4J = 1.0$  Hz,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 1.25 (t, 3H,  $^3J = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.06 (s, 9H,  $\text{Ph}_2\text{Si}^t\text{Bu}$ ), 0.83 (s, 9H,  $\text{Me}_2\text{Si}^t\text{Bu}$ ),  $-0.01$  (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ),  $-0.02$  (s, 3H,  $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 167.8$  ( $\text{CO}_2$ ), 143.5 ( $\text{C}_q=\text{CH}$ ), 135.9 (2xPh-CH), 135.8 (2xPh-CH), 134.0 (Ph- $\text{C}_q$ ), 133.8 (Ph- $\text{C}_q$ ), 129.6 (Ph-CH), 129.5 (Ph-CH), 127.5 (2xPh-CH), 127.4 (2xPh-CH), 126.8 ( $\text{C}_q=\text{CH}$ ), 67.7

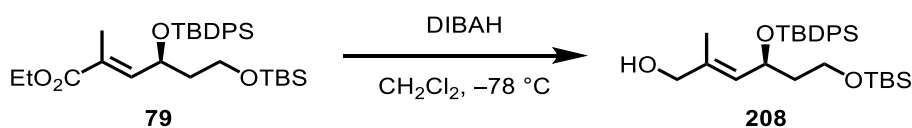
(CHOSi), 60.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 59.0 (CH<sub>2</sub>OSi), 40.5 (CH<sub>2</sub>CHOSi), 27.0 (*t*Bu), 25.9 (*t*Bu), 19.2 (*t*Bu-C<sub>q</sub>), 18.1 (*t*Bu-C<sub>q</sub>), 14.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.2 (C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), -5.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd. for C<sub>31</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 563.2994, found 563.2989.

**FT-IR:** *v*<sub>max</sub>(film): 3072 (w), 3050 (w), 2955 (w), 2930 (m), 2893 (w), 2857 (w), 1714 (s), 1656 (w), 1590 (w), 1472 (m), 1446 (w), 1428 (w), 1389 (w), 1363 (w), 1321 (w), 1255 (m), 1209 (w), 1105 (s), 1087 (w), 1034 (w), 1007 (w), 940 (w), 835 (s), 776 (m), 740 (m), 702 (s), 612 (m), 506 (m) cm<sup>-1</sup>.

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -29° (c = 0.5, chloroform).

#### A.7.4.8 Synthesis of (*S,E*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylhex-2-en-1-ol (**208**)



ester <b>79</b> [540.89]	1.00 eq.	15.7 mmol	8.50 g
DIBALH [1.20 M in methylene chloride]	2.20 eq.	34.6 mmol	28.8 mL

To a solution of ester **79** in methylene chloride (120 mL) at -78 °C under an atmosphere of argon was added a solution of diisopropylaluminium hydride dropwise. After 2 h a sat. ROCHELLE-salt solution was added and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The layers were separated and the aqueous layer was extracted with methylene chloride (3x). The combined extracts were dried (magnesium sulfate), the solvent removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to yield alcohol **208** (7.45 g, 14.9 mmol, 95%) as colourless oil.

**TLC:** *R<sub>f</sub>* = 0.64 (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.68-7.66 (m, 4H, Ph-CH), 7.43-7.32 (m, 6H, Ph-CH), 5.23 (dq, 1H, <sup>3</sup>*J* = 9.0, <sup>4</sup>*J* = 1.4 Hz, C<sub>q</sub>=CH), 4.72-4.68 (m, 1H, CHOSi), 3.74 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 10.2, 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>OSi), 3.69-3.63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.61 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 10.2, 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>OSi), 1.87 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 13.2, 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.61 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 13.2, 6.4 Hz, CH<sub>2</sub>CHOSi),

1.15 (d, 3H,  $^4J = 1.3$  Hz,  $C_qCH_3$ ), 1.04 (s, 9H,  $Ph_2Si^iBu$ ), 0.86 (s, 9H,  $Me_2Si^iBu$ ), 0.60 (t, 1H,  $^3J = 6.4$  Hz,  $CH_2OH$ ), 0.02 (s, 3H,  $(CH_3)_2Si^iBu$ ), 0.00 (s, 3H,  $(CH_3)_2Si^iBu$ ) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** 125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 136.0$  (2xPh-CH), 135.9 (2xPh-CH), 135.2 (Ph- $C_q$ ), 134.9 ( $C_q=CH$ ), 134.2 (Ph- $C_q$ ), 129.4 (Ph-CH), 129.3 (Ph-CH), 128.8 ( $C_q=CH$ ), 127.5 (2xPh-CH), 127.2 (2xPh-CH), 68.1 ( $CH_2OH$ ), 67.3 ( $CHOSi$ ), 59.4 ( $CH_2OSi$ ), 41.4 ( $CH_2CHOSi$ ), 27.0 ( $iBu$ ), 25.9 ( $iBu$ ), 19.3 ( $iBu-C_q$ ), 18.2 ( $iBu-C_q$ ), 13.5 ( $C_qCH_3$ ), -5.3 ( $(CH_3)_2Si$ ) ppm.

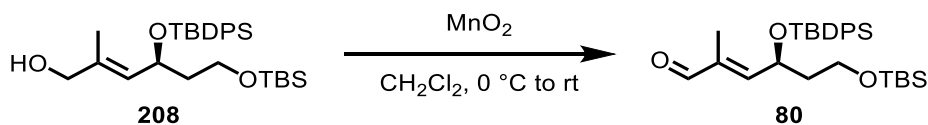
**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $C_{29}H_{46}NO_3Si_2Na$   $[M+Na]^+$  521.2878, found 521.2873.

**FT-IR:**  $\nu_{max}$ (film): 3353 (w), 3071 (w), 3050 (w), 2953 (w), 2930 (w), 2890 (w), 2857 (m), 1590 (w), 1470 (w), 1428 (w), 1388 (w), 1361 (w), 1254 (m), 1188 (w), 1105 (w), 1081 (s), 1006 (w), 939 (w), 834 (s), 775 (m), 739 (m), 702 (s), 663 (w), 611 (m), 505 (m), 425 (w)  $cm^{-1}$ .

**$[\alpha]^{20}_D$ :**  $-24^\circ$  (c = 0.5, chloroform).



#### A.7.4.9 Synthesis of (*S,E*)-6-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-2-methylhex-2-enal (**80**)



alcohol <b>208</b> [498.85]	1.00 eq.	14.8 mmol	7.40 g
MnO <sub>2</sub> [86.94]	10.0 eq.	148 mmol	12.9 g

To a solution of alcohol **208** in methylene chloride (130 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon was added activated MnO<sub>2</sub> in one portion. The mixture was stirred overnight reaching room temperature. The suspension was filtered through a pad of celite (methylene chloride), the solvent was removed *in vacuo* and the residue purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 20:1) to yield aldehyde **80** (6.62 g, 13.3 mmol, 90%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.65 (*n*-pentane/ethyl acetate 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.15 (s, 1H, CHO), 7.65-7.60 (m, 4H, Ph-CH), 7.43-7.30 (m, 6H, Ph-CH), 6.28 (m, 1H, C<sub>q</sub>=CH), 4.87 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.5, 6.3 Hz, CHOSi), 3.76-3.72 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OSi), 3.64-3.60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OSi), 1.96-1.89 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.71-1.64 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.26 (d, 3H, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 1.06 (s, 9H, Ph<sub>2</sub>Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.83 (s, 9H, Me<sub>2</sub>Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.00 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -0.01 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

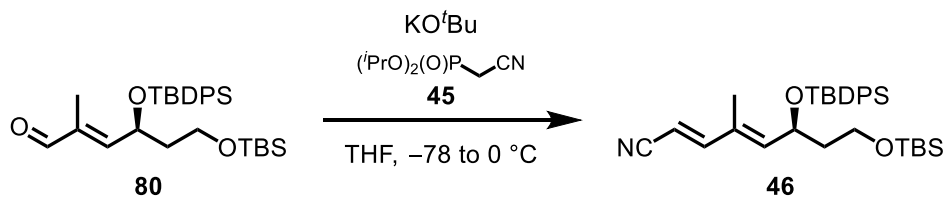
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 195.1 (CHO), 155.4 (C<sub>q</sub>=CH), 135.8 (2xPh-CH), 135.8 (2xPh-CH), 129.8 (2xPh-CH), 127.5 (2xPh-CH), 127.5 (2xPh-CH), 67.4 (CHOSi), 58.7 (CH<sub>2</sub>OSi), 40.3 (CH<sub>2</sub>CHOSi), 26.9 (<sup>*t*</sup>Bu), 25.8 (<sup>*t*</sup>Bu), 19.3 (<sup>*t*</sup>Bu-C<sub>q</sub>), 18.2 (<sup>*t*</sup>Bu-C<sub>q</sub>), 8.9 (C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), -5.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm. (2xPh-C<sub>q</sub> and C<sub>q</sub>=CH could not be detected due to low intensities).

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 497.2902, found 497.2909.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3071 (w), 3051 (w), 2954 (w), 2930 (m), 2890 (w), 2857 (w), 2708 (w), 1692 (s), 1647 (w), 1590 (w), 1470 (w), 1428 (w), 1388 (w), 1362 (w), 1329 (w), 1254 (m), 1188 (w), 1084 (s), 1030 (w), 1004 (w), 940 (w), 877 (w), 835 (s), 775 (m), 739 (m), 702 (s), 674 (w), 612 (m), 505 (m), 426 (w) cm<sup>-1</sup>.

**[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** -2.4° (c = 0.5, chloroform).

#### A.7.4.10 Synthesis of (*S*,2*E*,4*E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylocta-2,4-dienenitrile (**46**)



aldehyde <b>80</b> [496.84]	1.00 eq.	16.7 mmol	8.27 g
KO <sup>t</sup> Bu [112.21]	3.00 eq.	50.0 mmol	5.16 g
phosphonate <b>45</b> [205.19, $\rho = 1.04 \text{ g/cm}^3$ ]	3.00 eq.	50.0 mmol	10.2 mL

To a suspension of potassium *tert*-butoxide in tetrahydrofuran (110 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon was added phosphonate **45** over a period of 10 min. The ice bath was removed and the solution stirred for 1 h at room temperature. After cooling to –78 °C a solution of aldehyde **80** in tetrahydrofuran (40 mL) was added over a period of 15 min. The solution was stirred at –78 °C for 3 h and at 0 °C for 1 h, after which a sat. ammonium chloride solution was added. The layers were separated, the aqueous was extracted with diethyl ether (3x) and the combined extracts were dried (magnesium sulfate). The solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 15:1) to yield nitrile **46** (8.60 g, 16.5 mmol, 99%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f = 0.81$  (*n*-pentane/ethyl acetate 6:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.64$ -7.62 (m, 2H, Ph-CH), 7.60-7.59 (m, 2H, Ph-CH), 7.43-7.31 (m, 6H, Ph-CH), 6.77 (d, 1H,  $^3J = 16.3 \text{ Hz}$ , NC-CH=CH), 5.70 (d, 1H,  $^3J = 8.9 \text{ Hz}$ , C<sub>q</sub>=CH), 5.07 (d, 1H,  $^3J = 16.3 \text{ Hz}$ , NC-CH=CH), 4.73 (dt, 1H,  $^3J = 8.8$ , 6.4 Hz, CHOSi), 3.72-3.67 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OSi), 3.57-3.53 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OSi), 1.93-1.86 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.65-1.59 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.21 (d, 3H,  $^4J = 1.1 \text{ Hz}$ , C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9H, Ph<sub>2</sub>Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.83 (s, 9H, Me<sub>2</sub>Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.01 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si<sup>*t*</sup>Bu), –0.03 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si<sup>*t*</sup>Bu) ppm.

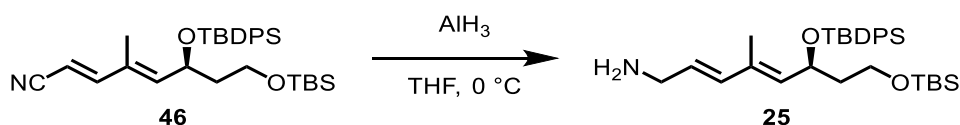
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 154.6$  (NC-CH=CH), 144.4 (C<sub>q</sub>=CH), 135.8 (2xPh-CH), 135.8 (2xPh-CH), 134.0 (Ph-C<sub>q</sub>), 133.6 (Ph-C<sub>q</sub>), 131.2 (C<sub>q</sub>=CH), 129.7 (Ph-CH), 129.7 (Ph-CH), 127.6 (2xPh-CH), 127.4 (2xPh-CH), 118.5 (N≡C), 94.7 (NC-CH=CH), 67.4 (CHOSi), 58.9 (CH<sub>2</sub>OSi), 40.8 (CH<sub>2</sub>CHOSi), 26.9 (<sup>*t*</sup>Bu), 25.8 (<sup>*t*</sup>Bu), 19.3 (<sup>*t*</sup>Bu-C<sub>q</sub>), 18.1 (<sup>*t*</sup>Bu-C<sub>q</sub>), 11.3 (C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), –5.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), –5.4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $C_{31}H_{45}NO_2Si_2Na$   $[M+Na]^+$  542.2881, found 542.2878.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3071 (w), 3051 (w), 2954 (w), 2930 (m), 2890 (w), 2857 (w), 2217 (w), 1631 (w), 1601 (w), 1470 (w), 1428 (w), 1389 (w), 1361 (w), 1307 (w), 1255 (m), 1189 (w), 1107 (w), 1085 (s), 1007 (w), 965 (w), 940 (w), 835 (s), 776 (m), 740 (w), 703 (s), 662 (w), 611 (w), 507 (m)  $cm^{-1}$ .

**$[\alpha]^{20}_D$ :**  $-66^\circ$  ( $c = 0.5$ , chloroform).

#### A.7.4.11 Synthesis of (*S*,2*E*,4*E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylocta-2,4-dien-1-amine (**25**)



nitrile <b>46</b> [519.88]	1.00 eq.	3.83 mmol	1.99 g
$AlH_3$ [0.5 M in tetrahydrofuran]	4.00 eq.	15.3 mmol	30.6 mL

To a solution of nitrile **46** in tetrahydrofuran (4 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon was added a solution of  $AlH_3$  in tetrahydrofuran over a period of 10 min. After 3 h a 5:1 mixture of tetrahydrofuran/water was added carefully till no further gas evolution was detectable. Solid sodium hydroxide (612 mg, 4.00 eq.) was added and after 15 min water and diethyl ether. The layers were separated, the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x) and the combined extracts were dried (magnesium sulfate). After removal of solvents *in vacuo* the residue was purified by chromatography (ethyl acetate to ethyl acetate/methanol 10:1) to yield amine **25** (1.60 g, 3.05mmol, 80%) as orange oil.

**TLC:**  $R_f = 0.05$  (ethyl acetate).

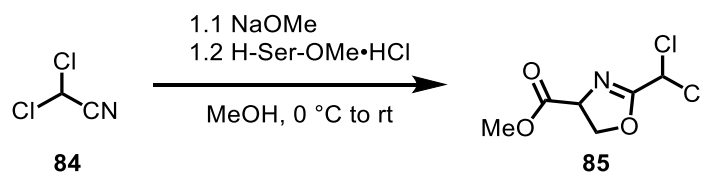
**$^1H$ -NMR:** (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = (300 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 7.67-7.61 (m, 4H, Ph-CH), 7.42-7.28 (m, 6H, Ph-CH), 6.00 (d, 1H,  $^3J = 15.6$  Hz, CH=CHC<sub>q</sub>), 5.56 (dt, 1H,  $^3J = 15.6$ , 6.1 Hz, CH=CHC<sub>q</sub>), 5.38 (d, 1H,  $^3J = 8.9$  Hz, C<sub>q</sub>=CHCH), 4.69 (dt, 1H,  $^3J = 8.9$ , 6.4 Hz, CHOSi), 3.67-3.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OSi), 3.34 (d, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz, NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.57 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.93-1.82 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.67-1.54 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.26 (s, 3H, C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9H, Ph<sub>2</sub>Si'*Bu*), 0.82 (s, 9H, Me<sub>2</sub>Si'*Bu*),  $-0.03$  (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si'*Bu*),  $-0.04$  (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si'*Bu*) ppm.

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ :  $-24^\circ$  ( $c = 0.5$ , chloroform).

The analytical data is in accordance with literature.<sup>[41]</sup>

## A.7.5 Synthesis of Building Blocks C

### A.7.5.1 Synthesis of methyl 2-(dichloromethyl)-4,5-dihydrooxazole-4-carboxylate (**85**)



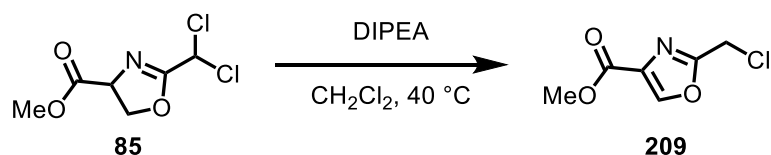
dichloroacetonitrile <b>84</b> [109.94, $\rho = 1.34 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq.	73.1 mmol	6.00 mL
NaOMe [54.02]	0.10 eq.	7.31 mmol	0.40 g
H-L-Ser-OMe·HCl [155.58]	1.00 eq.	73.1 mmol	30.6 mL

To a suspension of sodium methoxide in methanol (40 mL) at  $-10^\circ\text{C}$  under an atmosphere of argon was added dichloroacetonitrile **84** over a period of 10 min. After 20 min at approx.  $-5^\circ\text{C}$  serine methyl ester hydrochloride was added in portions. The mixture was stirred overnight reaching room temperature, after which methylene chloride and water were added. After separation of layers, the aqueous was extracted with methylene chloride (3x) and the combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered and the volatiles removed *in vacuo*. The crude material of **85** (15.4 g, 72.6 mmol, 99%) was used in the next step without further purification. An analytical sample was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1) to yield a yellow oil.

**TLC:**  $R_f = 0.36$  (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.30$  (s, 1H,  $\text{CHCl}_2$ ), 4.92 (dd, 1H,  $^2J = 10.8$ ,  $^3J = 8.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.77 (t, 1H,  $^3J = 8.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{MeO}_2\text{C-CH}$ ), 4.68 (dd, 1H,  $^2J = 10.8$ ,  $^3J = 8.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ppm.

The analytical data is in accordance with literature.<sup>[45]</sup>

A.7.5.2 Synthesis of methyl 2-(chloromethyl)oxazole-4-carboxylate (**209**)

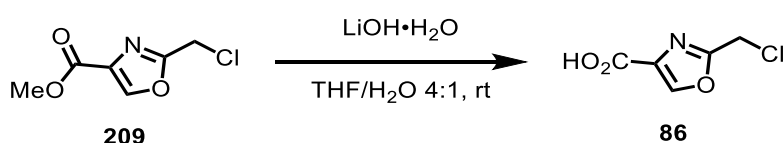
dichlorooxazoline <b>85</b> [212.03]	1.00 eq.	70.8 mmol	15.0 g
DIPEA [129.25, $\rho = 0.74 \text{ g/cm}^3$ ]	1.50 eq.	106 mmol	18.5 mL

A solution of dichlorooxazoline **85** and diisopropyl ethylamine in methylene chloride (75 mL) was heated at 40 °C for 4 h and at room temperature overnight. The solution was diluted with methylene chloride, cooled to 0 °C and hydrochloric acid (2 M, approx. 90 mL) was added. The layers were separated and the organic was washed with water, dried (magnesium sulfate), filtered and the volatiles were removed *in vacuo*. The crude pale yellow solid **209** (12.3 g, 70.6 mmol, 99%) was used in the next step without further purification. An analytical sample was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1) to yield an off-white solid.

**TLC:**  $R_f = 0.41$  (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 8.25$  (s, 1H, CH), 4.64 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

The analytical data is in accordance with literature.<sup>[45]</sup>

A.7.5.3 Synthesis of 2-(chloromethyl)oxazole-4-carboxylic acid (**86**)

methyl ester <b>209</b> [175.56]	1.00 eq.	70.8 mmol	12.0 g
LiOH·H <sub>2</sub> O [129.25]	1.50 eq.	102 mmol	4.30 g

To a solution of methyl ester **209** in a 4:1 mixture of tetrahydrofuran/water (200 mL) at room temperature was added lithium hydroxide monohydrate in one portion. The mixture was stirred overnight, after which water was added. The pH-value was adjusted (pH = 3) with hydrochloric acid (1 M) and the mixture extracted with ethyl acetate (3x). The combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered and the volatiles were removed *in vacuo* to yield oxazole-acid **86** (10.5 g, 65.0 mmol, 95%) as white solid which was used without further purification.

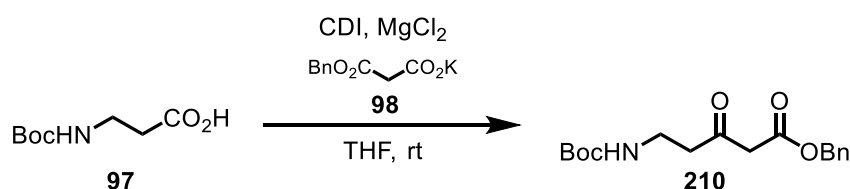
**TLC:**  $R_f = 0.05$  (ethyl acetate).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.64$  (bs, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 8.35 (s, 1H,  $\text{CH}$ ), 4.68 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 164.6$  ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 160.3 ( $\text{N}=\text{C}_q\text{-O}$ ), 146.1 ( $\text{CH}$ ), 133.2 ( $\text{C}_q\text{CO}_2\text{H}$ ), 35.1 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

The analytical data is in accordance with literature.<sup>[45]</sup>

#### A.7.5.4 Synthesis of benzyl 5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-oxopentanoate (**210**)



3-Boc- $\beta$ -alanine <b>97</b> [189.21]	1.00 eq.	13.0 mmol	2.46 g
CDI [162.15]	1.25 eq.	16.3 mmol	2.65 g
$\text{MgCl}_2$ [95.21]	1.00 eq.	12.6 mmol	1.20 g
malonate <b>98</b> [156.18]	1.48 eq.	19.2 mmol	4.47 g

To a solution of carbonyldiimidazole in tetrahydrofuran (20 mL) at room temperature under an atmosphere of argon was added  $\beta$ -alanine **97**. After 2 h, anhydrous magnesium chloride and malonate **98** were added and the mixture was stirred overnight. The solvent was removed *in vacuo*, the residue taken up in ethyl acetate and washed with hydrochloric acid (1 M, 2X) and brine. The organic layer was dried (sodium sulfate), filtered, the solvent removed *in vacuo* and the residue purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to yield  $\beta$ -ketoester **210** (4.18 g, 13.0 mmol, 99%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f = 0.73$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.40\text{--}7.32$  (m, 5H, Ph-CH), 5.17 (s, 2H, Ph- $\text{CH}_2$ ), 4.96 (bs, 1H, NH), 3.50 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Bn}$ ), 3.36 (q, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $\text{HNCH}_2$ ), 2.76 (t, 2H,  $^3J = 5.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{C=O}$ ), 1.42 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ) ppm.

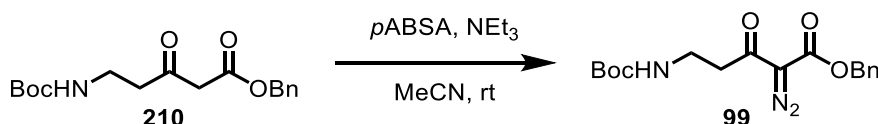
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 202.2$  ( $\text{C=O}$ ), 166.7 ( $\text{CO}_2\text{Bn}$ ), 155.8 ( $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ), 135.1 (Ph- $\text{C}_q$ ), 128.7 (2xPh-CH), 128.5 (Ph-CH), 128.4 (2xPh-CH), 79.4 ( $^t\text{Bu-C}_q$ ),

67.3 (Ph-CH<sub>2</sub>), 49.3 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Bn), 43.1 (CH<sub>2</sub>C=O), 34.9 (HNCH<sub>2</sub>), 28.4 (<sup>t</sup>Bu) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 344.1468, found 344.1464.

**FT-IR:** *ν*<sub>max</sub>(film): 3397 (w), 2976 (w), 2934 (w), 1740 (w), 1707 (s), 1503 (m), 1455 (w), 1392 (w), 1366 (m), 1313 (w), 1249 (m), 1162 (s), 1085 (w), 1057 (w), 969 (w), 916 (w), 863 (w), 781 (w), 748 (m), 698 (m), 601 (w), 580 (w), 498 (w) cm<sup>-1</sup>.

#### A.7.5.5 Synthesis of benzyl 5-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-diazo-3-oxopentanoate (**99**)



$\beta$ -ketoester <b>210</b> [321.37]	1.00 eq.	2.13 mmol	685 mg
<i>p</i> ABSA [240.24]	1.50 eq.	3.20 mmol	768 mg
NEt <sub>3</sub> [101.19, $\rho = 0.73$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.50 eq.	3.20 mmol	0.44 mL

To a solution of  $\beta$ -ketoester **210** in acetonitrile (14 mL) at room temperature under an atmosphere of argon was added triethylamine and 4-acetamidobenzenesulfonyl azide. After 4 h diethyl ether and water were added and the mixture was stirred for 10 min. The aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x) and the combined extracts were washed with sat. solutions of ammonium chloride, bicarbonate and brine. The organic layer was dried (sodium sulfate), the solvent removed *in vacuo* and the residue purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1) to yield diazo compound **99** (685 mg, 1.97 mmol, 93%) as yellow oil.

**TLC:** *R<sub>f</sub>* = 0.84 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.41-7.34 (m, 5H, Ph-CH), 5.26 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.00 (bs, 1H, NH), 3.44 (q, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, HNCH<sub>2</sub>), 3.05 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 5.7 Hz, CH<sub>2</sub>C=O), 1.42 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 191.7 (C=O), 161.0 (CO<sub>2</sub>Bn), 155.7 (CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 135.0 (Ph-C<sub>q</sub>), 128.7 (2xPh-CH), 128.7 (Ph-CH), 128.4 (2xPh-CH), 79.2 (<sup>t</sup>Bu-C<sub>q</sub>),

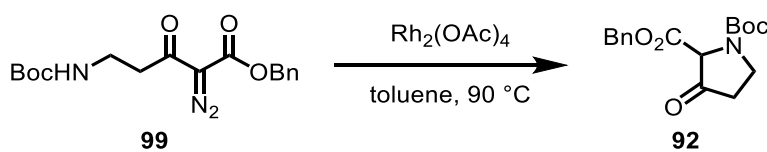
76.3 ( $C_q=N_2$ ), 67.1 (Ph-CH<sub>2</sub>), 40.9 (CH<sub>2</sub>C=O), 35.4 (HNCH<sub>2</sub>), 28.4 (*t*Bu) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 370.1373, found 370.1382.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3370 (m), 3012 (w), 2979 (w), 2938 (w), 2216 (w), 2138 (s), 1707 (w), 1687 (s), 1651 (m), 1584 (w), 1529 (s), 1501 (w), 1444 (m), 1386 (m), 1368 (w), 1334 (w), 1301 (s), 1277 (w), 1250 (w), 1212 (m), 1167 (w), 1136 (s), 1078 (w), 1060 (m), 1001 (s), 985 (w), 902 (w), 867 (m), 784 (w), 743 (s), 730 (w), 692 (w), 627 (m), 585 (w), 540 (w), 486 (w), 458 (w), 432 (w), 412 (w) cm<sup>-1</sup>.

**m.p.:** 72 °C (methylene chloride).

#### A.7.5.6 Synthesis of 2-benzyl 1-(*tert*-butyl) 3-oxopyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**92**)



diazo ketoester <b>99</b> [347.37]	1.00 eq.	1.84 mmol	640 mg
Rh <sub>2</sub> (OAc) <sub>4</sub> [441.99]			cat.

A solution of diazo ketoester **99** and rhodium(II) acetate in toluene (20 mL) was heated at 90 °C for 1 h. After cooling to room temperature, the solvent was removed *in vacuo* and the residue purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1) to yield rotamers of ketoproline **92** (2:1, 558 mg, 1.75 mmol, 95%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.80 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.37-7.33 (m, 5H, Ph-CH), 5.31-5.14 (m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.63\*\* (s, 1H, CH), 4.52\* (s, 1H, CH), 3.94-3.77 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C=O), 1.49\*\* (s, 9H, *t*Bu), 1.32\* (9H, *t*Bu) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 204.5\* (C=O), 203.8\*\* (C=O), 166.2\* (CO<sub>2</sub>Bn), 166.0\*\* (CO<sub>2</sub>Bn), 154.1\*\* (CO<sub>2</sub>*t*Bu), 153.8\* (CO<sub>2</sub>*t*Bu), 135.1\*\* (Ph-C<sub>q</sub>), 135.0\* (Ph-C<sub>q</sub>), 128.6\* (2xPh-CH), 128.6\*\* (2xPh-CH), 128.5\*\* (2xPh-CH), 128.5\* (2xPh-CH), 128.3\*\* (Ph-CH), 127.9\* (Ph-CH), 81.2\* (*t*Bu-C<sub>q</sub>), 81.1\*\* (*t*Bu-C<sub>q</sub>), 67.8\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 67.7\*\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 65.8\* (CH), 65.4\*\*

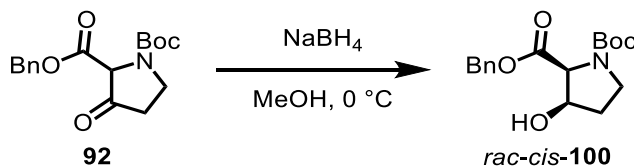


(CH), 42.2\*\* (NCH<sub>2</sub>), 41.6\* (NCH<sub>2</sub>), 37.2\*\* (CH<sub>2</sub>C=O), 36.5\* (CH<sub>2</sub>C=O), 28.3\*\* (<sup>t</sup>Bu), 28.0\* (<sup>t</sup>Bu) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 342.1312, found 342.1309.

**FT-IR:** *ν*<sub>max</sub>(film): 2976 (w), 2931 (w), 1772 (w), 1741 (m), 1701 (s), 1498 (w), 1477 (w), 1456 (w), 1390 (s), 1367 (w), 1319 (w), 1231 (w), 1158 (s), 1136 (w), 1036 (w), 997 (w), 911 (w), 859 (w), 773 (w), 746 (w), 698 (m), 639 (w), 598 (w), 555 (w), 492 (w), 463 (w) cm<sup>-1</sup>.

#### A.7.5.7 Synthesis of 2-benzyl 1-(*tert*-butyl)-3-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate (*rac-cis*-100)



ketone <b>92</b> [319.36]	1.00 eq.	1.90 mmol	608 mg
NaBH <sub>4</sub> [37.83]	1.25 eq.	2.38 mmol	90 mg

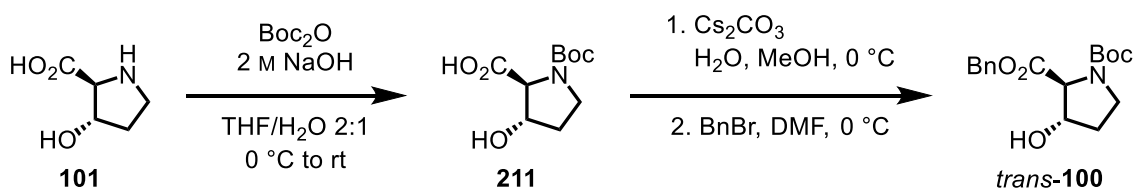
To a solution of ketone **92** in methanol (10 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon was added sodium boron hydride in one portion. After 1 h the mixture was allowed to reach room temperature, after which hydrochloric acid (1 M) was added. After extraction with ethyl acetate (3x), the combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered and the volatiles removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1 to 1:1) to yield rotamers of racemic alcohol *cis*-**100** (1.6:1, 510 mg, 1.59 mmol, 83%) as colourless oil.

**TLC:** *R<sub>f</sub>* = 0.36 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.37-7.30 (m, 5H, Ph-CH), 5.32\*\* (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.4 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.22\* (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.4 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.18\* (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.4 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.13\*\* (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.4 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.64-4.56 (m, 1H, CHOH), 4.48\*\* (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, CHCO<sub>2</sub>Bn), 4.39\* (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, CHCO<sub>2</sub>Bn), 3.68-3.58 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.53-3.42 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.19-2.14 (m, 1H, OH), 2.14-2.08 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 2.04-1.97 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 1.45\*\* (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.34\* (s, 9H, <sup>t</sup>Bu) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.2\* ( $\text{CO}_2\text{Bn}$ ), 170.0\*\* ( $\text{CO}_2\text{Bn}$ ), 154.3\*\* ( $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ), 153.8\* ( $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ), 135.6\*\* ( $\text{Ph-C}_q$ ), 135.4\* ( $\text{Ph-C}_q$ ), 128.6\* ( $2\times\text{Ph-CH}$ ), 128.5\*\* ( $2\times\text{Ph-CH}$ ), 128.5\* ( $2\times\text{Ph-CH}$ ), 128.4\*\* ( $2\times\text{Ph-CH}$ ), 128.2 ( $\text{Ph-CH}$ ), 80.3\* ( $^t\text{Bu-C}_q$ ), 80.2\*\* ( $^t\text{Bu-C}_q$ ), 72.5\* ( $\text{CHOH}$ ), 72.5\*\* ( $\text{CHOH}$ ), 66.9 ( $\text{Ph-CH}_2$ ), 63.9\* ( $\text{CHCO}_2\text{Bn}$ ), 63.4\*\* ( $\text{CHCO}_2\text{Bn}$ ), 44.2\*\* ( $\text{NCH}_2$ ), 43.8\* ( $\text{NCH}_2$ ), 32.8\*\* ( $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 32.2\* ( $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ), 28.4\*\* ( $^t\text{Bu}$ ), 28.2\* ( $^t\text{Bu}$ ) ppm.

#### A.7.5.8 Synthesis of 2-benzyl 1-(*tert*-butyl) (2*S*,3*S*)-3-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate (*trans*-**100**)



hydroxy proline <b>101</b> [131.13]	1.00 eq.	1.14 mmol	150 mg
NaOH [40.00, 2 M aqueous]	1.10 eq.	1.26 mmol	0.63 mL
Boc <sub>2</sub> O [218.25]	1.80 eq.	2.06 mmol	449 mg
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [325.82]	0.50 eq.	0.57 mmol	185 mg
BnBr [171.04, $\rho = 1.44 \text{ g/cm}^3$ ]	1.05 eq.	1.20 mmol	142 $\mu\text{L}$

To a suspension of *trans*-hydroxy proline **101** in a 2:1 mixture of tetrahydrofuran/water (3 mL) at 0 °C was added sodium hydroxide (2 M) and di-*tert*-butyl dicarbonate. After stirring overnight reaching room temperature, the volatiles were removed *in vacuo* and the residue taken up in ethyl acetate. The pH-value was adjusted (pH = 2) with hydrochloric acid (0.5 M), and the organic layer washed with water and brine, dried (magnesium sulfate) and filtered. Removal of the solvent *in vacuo* yielded Boc-proline **211** (263 mg, 1.14 mmol, 99%) as white solid. To a solution of Boc-proline **211** in methanol (1.80 mL) at 0 °C was added water (1.30 mL) and caesium carbonate, stirred for 10 min after which volatiles were removed *in vacuo*. To the residue in dimethylformamide (2.20 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon was added benzyl bromide. After reaching room temperature overnight, the mixture was diluted with ethyl acetate and was filtered. The filtrate was washed with water (3x), dried (magnesium sulfate), filtered and the volatiles were removed *in vacuo*. The residue was purified by flash

chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to yield rotamers of benzyl ester *trans*-**100** (1.5:1, 130 mg, 405  $\mu$ mol, 94%) as white solid.

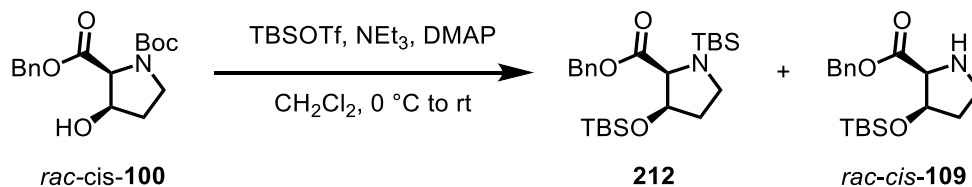
**TLC:**  $R_f$  = 0.48 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.38-7.32 (m, 5H, Ph-CH), 5.26\*\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.3 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.19\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.3 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.14\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.3 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.09\*\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.3 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.44-4.42 (m, 1H, CHOH), 4.34\*\* (s, 1H, CHCO<sub>2</sub>Bn), 4.21\* (s, 1H, CHCO<sub>2</sub>Bn), 3.68-3.53 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.13-2.03 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOH), 1.93-1.87 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOH), 1.46\*\* (s, 9H, *t*Bu), 1.33\* (s, 9H, *t*Bu) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.8\* (CO<sub>2</sub>Bn), 170.5\*\* (CO<sub>2</sub>Bn), 154.5\*\* (CO<sub>2</sub>*t*Bu), 153.8\* (CO<sub>2</sub>*t*Bu), 135.5\*\* (Ph-C<sub>q</sub>), 135.3\* (Ph-C<sub>q</sub>), 128.7\* (2xPh-CH), 128.6\*\* (2xPh-CH), 128.5\*\* (2xPh-CH), 128.4\* (2xPh-CH), 128.3\*\* (Ph-CH), 128.1\* (Ph-CH), 80.2\* (*t*Bu-C<sub>q</sub>), 80.1\*\* (*t*Bu-C<sub>q</sub>), 75.4\* (CHOH), 74.3\*\* (CHOH), 68.1\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 68.0\*\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 67.0\*\* (CHCO<sub>2</sub>Bn), 67.0\*\* (CHCO<sub>2</sub>Bn), 44.5\*\* (NCH<sub>2</sub>), 44.1\* (NCH<sub>2</sub>), 32.6\*\* (CH<sub>2</sub>CHOH), 32.2\* (CH<sub>2</sub>CHOH), 28.4\*\* (*t*Bu), 28.2\* (*t*Bu) ppm.

**m.p.:** 86 °C (chloroform).

### A.7.5.9 Synthesis of benzyl 1-(*tert*-butyldimethylsilyl)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-pyrrolidine-2-carboxylate (**212**) and benzyl 3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)pyrrolidine-2-carboxylate (*rac-cis*-**109**)



alcohol <i>rac-cis</i> - <b>100</b> [321.37]	1.00 eq.	156 $\mu\text{mol}$	50 mg
NEt <sub>3</sub> [101.19, $\rho = 0.73\text{ g/cm}^3$ ]	3.00 eq.	467 $\mu\text{mol}$	65 $\mu\text{L}$
TBSOTf [264.34, $\rho = 1.15\text{ g/cm}^3$ ]	2.00 eq.	311 $\mu\text{mol}$	72 $\mu\text{L}$
DMAP [122.17]			cat.

To a solution of alcohol *rac-cis*-**100** in methylene chloride (3 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon were added triethylamine, *tert*-butyldimethylsilyl trifluoromethanesulfonate and 4-dimethylaminopyridine. After stirring overnight reaching room temperature, the volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1 to ethyl acetate) to yield rotamers of protected proline **212** (19 mg, 44  $\mu\text{mol}$ , 28%) and amine *rac-cis*-**109** (35 mg, 104  $\mu\text{mol}$ , 67%) as colourless oils.

#### Analytical data for **212**:

**TLC:**  $R_f = 0.49$  (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.35\text{--}7.30$  (m, 5H, Ph-CH), 5.28–4.99 (m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.63–4.30 (m, 2H, CHOSi, CHCO<sub>2</sub>Bn), 3.73–3.63 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.51–3.40 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.08–1.99 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 0.93\*\* (s, 9H, <sup>*t*</sup>Bu), 0.86\* (s, 9H, <sup>*t*</sup>Bu), 0.84 (s, 9H, <sup>*t*</sup>Bu), 0.24\* (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.20\* (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.07\*\* (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), 0.03\*\* (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**<sup>29</sup>Si-NMR** (99 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 25.6^*$ , 25.1\*\*, 20.8\*, 20.8\*\* ppm.

#### Analytical data for *rac-cis*-**109**:

**TLC:**  $R_f = 0.07$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.36\text{--}7.30$  (m, 5H, Ph-CH), 5.34 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.97 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.54 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.2, 1.8 Hz, CHOSi), 3.77 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 4.2 Hz, CHCO<sub>2</sub>Bn), 3.34–3.28 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>),

CC1(C)OC(=O)C2(CCN2C(=O)OC3=CC=CC=C3)C1O
 $\xrightarrow[\text{DMF, rt}]{\text{TBSCl, imid}}$ 
CC1(C)OC(=O)C2(CCN2C(=O)OC3=CC=CC=C3)C1OSi(C)(C)C(C)(C)C

*trans*-100  *trans*-103

alcohol <i>trans</i> - <b>100</b> [321.37]	1.00 eq.	149 μmol	48 mg
TBSCl [108.64]	3.00 eq.	448 μmol	49 mg
imidazole [122.17]	5.00 eq.	747 μmol	51 mg

To a solution of alcohol *trans*-**100** in dimethylformamide (1 mL) at room temperature under an atmosphere of argon were added *tert*-butyldimethylsilyl chloride and imidazole. After stirring overnight, the solvent was removed *in vacuo* and the residue purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to yield rotamers of proline *trans*-**103** (1.6:1, 60 mg, 138  $\mu$ mol, 92%) as colourless oil.

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.36-5.31 (m, 5H, Ph-CH), 5.27\*\* (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.16\* (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.08\*\* (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.5 Hz,

Ph-CH<sub>2</sub>), 4.36-4.34\* (m, 1H, CHOSi), 4.36-4.34\*\* (m, 1H, CHOSi), 4.24\*\* (bs, 1H, CHCO<sub>2</sub>Bn), 4.08\* (d, <sup>3</sup>J = 1.7 Hz, CHCO<sub>2</sub>Bn), 3.63-3.48 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.02-1.94 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.82-1.76 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.46\*\* (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.34\* (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.86\* (s, 9H, Si<sup>t</sup>Bu), 0.85\*\* (s, 9H, Si<sup>t</sup>Bu), 0.06-0.04 (m, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

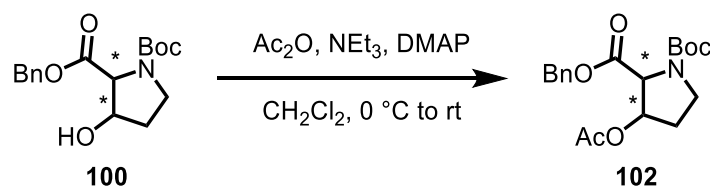
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.2\* (CO<sub>2</sub>Bn), 170.9\*\* (CO<sub>2</sub>Bn), 154.5\*\* (CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 153.9\* (CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 135.7\*\* (Ph-C<sub>q</sub>), 135.5\* (Ph-C<sub>q</sub>), 128.6\* (2xPh-CH), 128.5\*\* (2xPh-CH), 128.4\*\* (2xPh-CH), 128.4\* (2xPh-CH), 128.1\*\* (Ph-CH), 128.0\* (Ph-CH), 80.0\* (<sup>t</sup>Bu-C<sub>q</sub>), 79.8\*\* (<sup>t</sup>Bu-C<sub>q</sub>), 76.0\* (CHOSi), 74.9\*\* (CHOSi), 68.3\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 68.2\*\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 66.8\*\* (CHCO<sub>2</sub>Bn), 66.7\*\* (CHCO<sub>2</sub>Bn), 44.8\*\* (NCH<sub>2</sub>), 44.4\* (NCH<sub>2</sub>), 33.7\*\* (CH<sub>2</sub>CHOSi), 33.1\* (CH<sub>2</sub>CHOSi), 28.4\*\* (<sup>t</sup>Bu), 28.2\* (<sup>t</sup>Bu), 25.7\*\* (Si<sup>t</sup>Bu), 25.6 (Si<sup>t</sup>Bu), 18.0\*\* (Si<sup>t</sup>Bu-C<sub>q</sub>), 18.0\* (Si<sup>t</sup>Bu-C<sub>q</sub>), -4.9\*\* ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.0\*\* ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si), -5.0\* ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>5</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 458.2333, found 458.2339.

**FT-IR:** *v*<sub>max</sub>(film): 3035 (w), 2955 (m), 2931 (w), 2892 (w), 2858 (w), 2359 (w), 1749 (m), 1704 (s), 1459 (w), 1397 (s), 1367 (w), 1334 (w), 1256 (m), 1161 (s), 1100 (m), 1059 (w), 1023 (w), 1005 (w), 977 (w), 917 (w), 836 (m), 777 (w), 750 (w), 698 (w), 597 (w), 563 (w), 462 (w) cm<sup>-1</sup>.

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** +7.5° (c = 0.7, chloroform).

#### A.7.5.11 Synthesis of 2-benzyl 1-(*tert*-butyl) -3-acetoxypyrrolidine-1,2-dicarboxylates (**102**)



alcohol <i>rac-syn</i> - <b>100</b> [321.37]	1.00 eq.	311 $\mu\text{mol}$	100 mg
$\text{NEt}_3$ [101.19, $\rho = 0.73 \text{ g/cm}^3$ ]	3.00 eq.	934 $\mu\text{mol}$	129 $\mu\text{L}$
$\text{Ac}_2\text{O}$ [102.09, $\rho = 1.08 \text{ g/cm}^3$ ]	3.00 eq.	934 $\mu\text{mol}$	88 $\mu\text{L}$
DMAP [122.17]	0.10 eq.	31 $\mu\text{mol}$	4 mg

To a solution of alcohol *rac-syn*-**100** in methylene chloride (5 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon were added triethylamine, acetic anhydride and 4-dimethylaminopyridine. After stirring overnight reaching room temperature, hydrochloric acid (1 M) was added, and the mixture extracted with methylene chloride (3x). The combined extracts were washed with sat. bicarbonate solution, dried (magnesium sulfate), filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1) to yield rotamers of acetoxy-proline *rac-syn*-**102** (1.8:1, 110 mg, 294  $\mu\text{mol}$ , 95%) as colourless oil.

Following the same procedure using alcohol *trans*-**100** (130 mg, 405  $\mu\text{mol}$ ) yielded rotamers of (*S,S*)-acetoxy-proline *trans*-**102** (1.7:1, 135 mg, 361  $\mu\text{mol}$ , 89%) as colourless oil.

#### Analytical data for acetoxy-proline *rac-syn*-**102**:

**TLC:**  $R_f = 0.74$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.39\text{--}7.30$  (m, 5H, Ph-CH), 5.42 (m, 1H, CHOAc), 5.33\*\* (d, 1H,  $^2J = 12.3 \text{ Hz}$ , Ph-CH<sub>2</sub>), 5.17\* (d, 1H,  $^2J = 12.3 \text{ Hz}$ , Ph-CH<sub>2</sub>), 5.15\* (d, 1H,  $^2J = 12.3 \text{ Hz}$ , Ph-CH<sub>2</sub>), 5.05\*\* (d, 1H,  $^2J = 12.3 \text{ Hz}$ , Ph-CH<sub>2</sub>), 4.62\*\* (d, 1H,  $^3J = 7.1 \text{ Hz}$ , CHCO<sub>2</sub>Bn), 4.54\* (d, 1H,  $^3J = 7.1 \text{ Hz}$ , CHCO<sub>2</sub>Bn), 3.70–3.65\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.65–3.60\*\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.51–3.44 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.21–2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOAc), 1.79\* (s, 3H, OAc-CH<sub>3</sub>), 1.69\*\* (s, 3H, OAc-CH<sub>3</sub>), 1.46\*\* (s, 9H, *t*Bu), 1.35\* (s, 9H, *t*Bu) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 170.0^*$  (CO<sub>2</sub>Bn), 169.9\*\* (CO<sub>2</sub>Bn), 169.2\* (OAc-C<sub>q</sub>), 168.9\*\* (OAc-C<sub>q</sub>), 154.1\*\* (CO<sub>2</sub>*t*Bu), 153.5\* (CO<sub>2</sub>*t*Bu), 135.6\*\*

(Ph-C<sub>q</sub>), 135.4\* (Ph-C<sub>q</sub>), 128.7\* (2xPh-CH), 128.6\* (2xPh-CH), 128.5\*\* (2xPh-CH), 128.5\* (Ph-CH), 128.5\*\* (2xPh-CH), 128.3\*\* (Ph-CH), 80.5\* (<sup>t</sup>Bu-C<sub>q</sub>), 80.4\*\* (<sup>t</sup>Bu-C<sub>q</sub>), 72.9\* (CHOAc), 72.2\*\* (CHOAc), 66.8\*\* (CHCO<sub>2</sub>Bn), 66.8\* (CHCO<sub>2</sub>Bn), 61.2\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 61.0\*\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 44.1\*\* (NCH<sub>2</sub>), 43.5\* (NCH<sub>2</sub>), 30.0\*\* (CH<sub>2</sub>CHOAc), 29.0\* (CH<sub>2</sub>CHOAc), 28.4\*\* (<sup>t</sup>Bu), 28.1\* (<sup>t</sup>Bu), 20.4\* (OAc-CH<sub>3</sub>), 20.4\*\* (OAc-CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 386.1574, found 386.1565.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 2976 (w), 2895 (w), 1748 (s), 1703 (s), 1498 (w), 1479 (w), 1456 (w), 1396 (s), 1368 (w), 1233 (s), 1167 (w), 1141 (w), 1103 (w), 1056 (w), 1030 (w), 965 (w), 918 (w), 859 (w), 752 (w), 699 (w), 607 (w) cm<sup>-1</sup>.

**Analytical data for (*S,S*)-acetoxy-proline *trans*-100:**

**TLC:**  $R_f$  = 0.34 (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1).

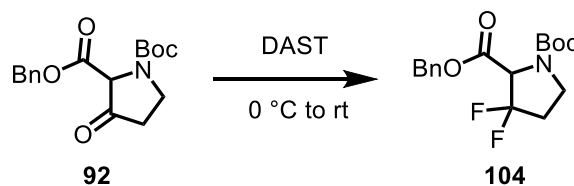
**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.39-7.31 (m, 5H, Ph-CH), 5.29-5.27 (m, 1H, CHOAc), 5.24-5.12 (m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.44\*\* (bs, 1H, CHCO<sub>2</sub>Bn), 4.28\* (bs, 1H, CHCO<sub>2</sub>Bn), 3.73-3.69\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.66-3.61\*\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.55-3.45 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.20-2.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOAc), 2.08\* (s, 3H, OAc-CH<sub>3</sub>), 2.07\*\* (s, 3H, OAc-CH<sub>3</sub>), 1.47\*\* (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 1.33\* (s, 9H, <sup>t</sup>Bu) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.1\* (CO<sub>2</sub>Bn, OAc-C<sub>q</sub>), 170.0\*\* (CO<sub>2</sub>Bn), 169.9\*\* (OAc-C<sub>q</sub>), 154.3\*\* (CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 153.6\* (CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 135.4\*\* (Ph-C<sub>q</sub>), 135.2\* (Ph-C<sub>q</sub>), 128.6\* (2xPh-CH), 128.5\*\* (2xPh-CH), 128.5\*\* (2xPh-CH), 128.5\* (2xPh-CH), 128.2\*\* (Ph-CH), 128.0\* (Ph-CH), 80.4\* (<sup>t</sup>Bu-C<sub>q</sub>), 80.3\*\* (<sup>t</sup>Bu-C<sub>q</sub>), 76.5\* (CHOAc), 75.5\*\* (CHOAc), 67.2 (CHCO<sub>2</sub>Bn), 65.3\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 65.0\*\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 44.5\*\* (NCH<sub>2</sub>), 44.3\* (NCH<sub>2</sub>), 30.5\*\* (CH<sub>2</sub>CHOAc), 29.7\* (CH<sub>2</sub>CHOAc), 28.4\*\* (<sup>t</sup>Bu), 28.1\* (<sup>t</sup>Bu), 21.0 (OAc-CH<sub>3</sub>) ppm.

**[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** +13° (c = 1.0, chloroform).



#### A.7.5.12 Synthesis of 2-benzyl 1-(*tert*-butyl) 3,3-difluoropyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**104**)



ketone <b>92</b> [319.36]	1.00 eq.	1.57 mmol	500 mg
DAST [116.19, $\rho = 1.22 \text{ g/cm}^3$ ]	6.00 eq.	9.39 mmol	0.90 mL

To ketone **92** at 0 °C under an atmosphere of argon was added diethylaminosulfur trifluoride and the mixture was stirred overnight reaching room temperature. At 0 °C the mixture was diluted with methylene chloride and the pH-value was adjusted (pH = 8) with sat. bicarbonate solution. After 30 min at 0 °C the layers were separated, the aqueous extracted with methylene chloride (3x) and the combined extracts were dried (magnesium sulfate). After removal of solvents *in vacuo* the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 20:1) to yield rotamers of difluoro-proline **104** (1.8:1, 341 mg, 1.00 mmol, 64%) as pale yellow oil.

**TLC:**  $R_f = 0.16$  (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.37\text{--}7.34$  (m, 5H, Ph-CH), 5.32–5.15 (m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.58\*\* (d, 1H,  $^3J = 16.0$  Hz, CHCF<sub>2</sub>), 4.47\* (dd, 1H,  $^3J = 16.1$ , 15.9 Hz, CHCF<sub>2</sub>), 3.80–3.70 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.59–3.51 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.51–2.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 1.47\*\* (s, 9H, *t*Bu), 1.33\* (s, 9H, *t*Bu) ppm.

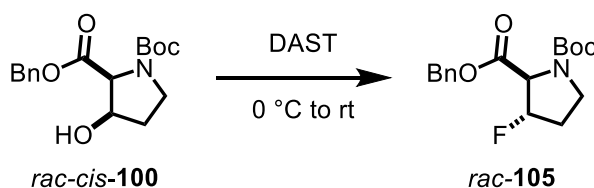
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 167.3^{**}$  (CO<sub>2</sub>Bn), 167.2\* (CO<sub>2</sub>Bn), 153.7\*\* (CO<sub>2</sub>*t*Bu), 153.1\* (CO<sub>2</sub>*t*Bu), 135.2\*\* (Ph-C<sub>q</sub>), 135.0\* (Ph-C<sub>q</sub>), 128.6\* (2xPh-CH), 128.6\*\* (2xPh-CH), 128.5\* (2xPh-CH), 128.5\*\* (2xPh-CH), 128.3\*\* (Ph-CH), 128.1\* (Ph-CH), 81.2\* (*t*Bu-C<sub>q</sub>), 81.1\*\* (*t*Bu-C<sub>q</sub>), 67.6 (Ph-CH<sub>2</sub>), 65.1 (q,  $^2J = 30$  Hz, CHCF<sub>2</sub>), 43.3\*\* (d,  $^3J = 30$  Hz, NCH<sub>2</sub>), 42.9\* (d,  $^3J = 30$  Hz, NCH<sub>2</sub>), 33.4\*\* (t,  $^2J = 22.9$  Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 32.7\* (t,  $^3J = 22.9$  Hz, CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>), 28.3\*\* (*t*Bu), 28.1\* (*t*Bu) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR:** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -93.8^*$ , -94.1\*\*, -94.7\*, -94.9\* (s, 1F), -105.6\*, -106.9\*, -106.9\*\*, -107.8\*\* (s, 1F) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 364.1331, found 364.1327.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 2977 (w), 2902 (w), 1754 (m), 1711 (s), 1499 (w), 1477 (w), 1457 (w), 1395 (s), 1368 (w), 1335 (w), 1290 (w), 1239 (w), 1211 (w), 1163 (s), 1133 (w), 1094 (m), 994 (w), 975 (w), 914 (w), 857 (w), 753 (w), 698 (w), 636 (w), 601 (w), 579 (w), 530 (w), 472 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### A.7.5.13 Synthesis of 2-benzyl 1-(*tert*-butyl)-3-fluoropyrrolidine-1,2-dicarboxylate (**105**)



alcohol <i>rac-cis-100</i> [321.37]	1.00 eq.	93 $\mu\text{mol}$	30 mg
DAST [116.19, $\rho = 1.22 \text{ g/cm}^3$ ]	3.00 eq.	280 $\mu\text{mol}$	27 $\mu\text{L}$

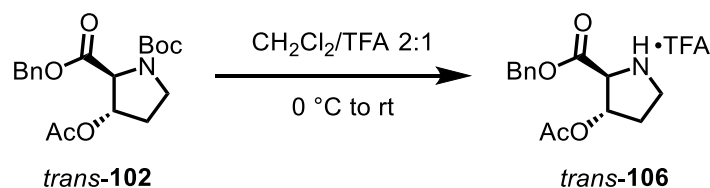
Following the procedure A.7.5.12 using alcohol *rac-cis-100*, purification by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1) yielded rotamers of monofluor-proline **105** (1.4:1, 25 mg, 77  $\mu\text{mol}$ , 83%) as pale yellow oil.

**TLC:**  $R_f = 0.40$  (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.38\text{--}7.32$  (m, 5H, Ph-CH), 5.28–5.08 (m, 3H, Ph-CH<sub>2</sub>, FCH), 4.65\*\* (d, 1H,  $^3J = 22.3 \text{ Hz}$ , CHCO<sub>2</sub>Bn), 4.50\* (d, 1H,  $^3J = 22.3 \text{ Hz}$ , CHCO<sub>2</sub>Bn), 3.78–3.75\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.69–3.65\*\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.59–3.50 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.23–1.99 (m, 2H, FCHCH<sub>2</sub>), 1.47\*\* (s, 9H, *t*Bu), 1.34\* (s, 9H, *t*Bu) ppm.

The analytical data is in accordance with literature.<sup>[91]</sup>

#### A.7.5.14 Synthesis of (2*R*,3*R*)-3-acetoxy-2-((benzyloxy)carbonyl)pyrrolidin-1-ium-2,2,2-trifluoroacetate (*trans*-106)



Boc-amin acid *trans*-102 [363.41] 1.00 eq. 289  $\mu\text{mol}$  105 mg

To a solution of Boc-amino acid *trans*-102 in methylene chloride (290  $\mu\text{L}$ ) at 0  $^{\circ}\text{C}$  under an atmosphere of argon was added dry trifluoroacetic acid (145  $\mu\text{L}$ ). Following Method A yielded amine *trans*-106 (100 mg, 265  $\mu\text{mol}$ , 92%) as orange oil.

**Method A:** After the solution was stirred overnight reaching room temperature, the volatiles were removed *in vacuo* to yield the TFA-salts as orange to brown oils, which were used in the following coupling reaction (see A.7.5.16) without further purification.

**Method B:** After the solution was stirred at 0  $^{\circ}\text{C}$  till complete conversion (TLC, approx. 2 h), sat. bicarbonate solution was added and the mixture was stirred till gas evolution ceased. The mixture was extracted with methylene chloride (3x), the combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered and the volatiles removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1 to ethyl acetate) to yield amines as colourless oils.

**TLC:**  $R_f$  = 0.70 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

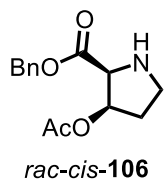
**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 9.32 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.39-7.32 (m, 5H, Ph-CH), 5.71 (m, 1H,  $\text{CHOAc}$ ), 5.25 (d, 1H,  $^2J$  = 12.0 Hz, Ph- $\text{CH}_2$ ), 5.19 (d, 1H,  $^2J$  = 12.0 Hz, Ph- $\text{CH}_2$ ), 4.55 (d, 1H,  $^3J$  = 1.2 Hz,  $\text{CHCO}_2\text{Bn}$ ), 3.67-3.48 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2.22-2.14 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) for amine:  $\delta$  = 169.9 ( $\text{CO}_2\text{Bn}$ ), 168.6 ( $\text{OAc-C}_q$ ), 133.9 (Ph- $\text{C}_q$ ), 129.0 (Ph-CH), 128.8 (2xPh-CH), 128.6 (2xPh-CH), 74.6 ( $\text{CHOAc}$ ), 69.2 (Ph- $\text{CH}_2$ ), 64.2 ( $\text{CHCO}_2\text{Bn}$ ), 44.4 ( $\text{NCH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CHCH}_2$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**HRMS (ESI):** see *rac-cis*-106.

**FT-IR:** see *rac-cis*-106.

### Benzyl 3-acetoxypyrrolidine-2-carboxylate (*rac-cis*-**106**)



Following Method B, using acetoxy-proline *rac-cis*-**102** (103 mg, 283  $\mu\text{mol}$ ) yielded amine *rac-cis*-**106** (70 mg, 266  $\mu\text{mol}$ , 94%).

**TLC:**  $R_f$  = 0.10 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

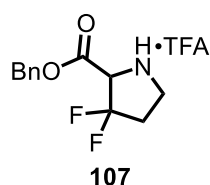
**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.38-7.33 (m, 5H, Ph-CH), 5.71 (t, 1H,  $^3J$  = 4.0 Hz, CHOAc), 5.38 (d, 1H,  $^2J$  = 11.8 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.09 (d, 1H,  $^2J$  = 11.8 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.63 (d, 1H,  $^3J$  = 4.0 Hz, CHCO<sub>2</sub>Bn), 3.71-3.67 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.59 (dt, 1H,  $^3J$  = 11.3, 7.0 Hz, NCH<sub>2</sub>), 2.46-2.38 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 2.26-2.21 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 1.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. (NH was not detectable due to rapid exchange with the solvent).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.9 (CO<sub>2</sub>Bn), 165.1 (OAc-C<sub>q</sub>), 133.9 (Ph-C<sub>q</sub>), 129.2 (Ph-CH), 129.1 (2xPh-CH), 128.9 (2xPh-CH), 72.6 (CHOAc), 69.0 (Ph-CH<sub>2</sub>), 63.2 (CHCO<sub>2</sub>Bn), 44.5 (NCH<sub>2</sub>), 31.9 (CHCH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>H [M+H]<sup>+</sup> 264.1230, found 264.1225.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 2965 (w), 2771 (w), 2198 (w), 2176 (w), 1750 (s), 1674 (m), 1499 (w), 1456 (w), 1376 (w), 1200 (s), 1136 (w), 1039 (w), 947 (w), 894 (w), 835 (w), 798 (w), 753 (w), 722 (w), 700 (w), 600 (w), 517 (w) cm<sup>-1</sup>.

### 2-((Benzyloxy)carbonyl)-3,3-difluoropyrrolidin-1-ium-2,2,2-trifluoroacetate (**107**)

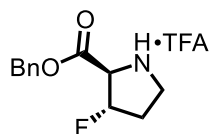


Following Method B, using difluoroproline **104** (196 mg, 574  $\mu\text{mol}$ ) yielded amine **107** (190 mg, 535  $\mu\text{mol}$ , 93%) as orange oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.15 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.44 (bs, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.41-7.34 (m, 5H, Ph-CH), 5.34 (d, 1H,  $^2J$  = 11.9 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.28 (d, 1H,  $^2J$  = 11.9 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.73 (t, 1H,  $^3J$  = 11.8 Hz, CHCF<sub>2</sub>), 3.82-3.60 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.78-2.55 (m, 2H, CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

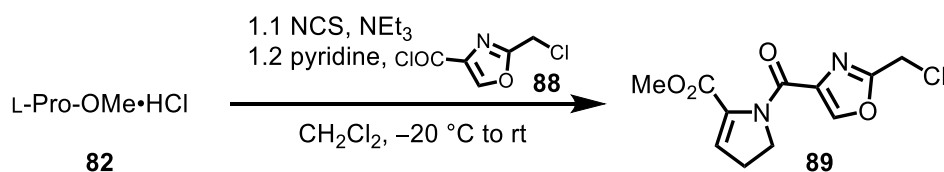
**$^{19}\text{F-NMR}$ :** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): -100.82, -100.86 ppm.

**2-((Benzyloxy)carbonyl)-3-fluoropyrrolidin-1-ium-2,2,2-trifluoroacetate (*rac*-108)***rac*-108

Following Method B, using monofluoroproline **105** (24 mg, 74  $\mu$ mol) yielded amine *rac*-**108** (22 mg, 67  $\mu$ mol, 91%) as orange oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.12 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 10.22 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7.42-7.35 (m, 5H, Ph-CH), 5.41 (dd, 1H,  $^3J$  = 51.3, 3.8 Hz, CHCHF), 5.28 (d, 1H,  $^2J$  = 12.8 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.20 (d, 1H,  $^2J$  = 12.8 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.69 (d, 1H,  $^3J$  = 22.1 Hz, CHCHF), 3.76-3.51 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.46-2.00 (m, 2H, CHFCH<sub>2</sub>) ppm.

**A.7.5.15 Synthesis of 1-(2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-4,5-dihydro-1H-pyrrole-2-carboxylate (**89**)**

H-L-Pro-OMe·HCl <b>82</b> [165.52]	1.00 eq.	6.04 mmol	1.00 g
NCS [133.53]	1.10 eq.	6.64 mmol	0.89 g
$\text{NEt}_3$ [101.19, $\rho$ = 0.73 g/cm <sup>3</sup> ]	2.20 eq.	13.3 mmol	1.84 mL
oxazole acid <b>86</b> [161.54]	2.20 eq.	13.3 mmol	2.15 g
oxalyl chloride [126.93, $\rho$ = 1.48 g/cm <sup>3</sup> ]	3.30 eq.	19.9 mmol	1.71 mL
pyridine [79.10, $\rho$ = 0.98 g/cm <sup>3</sup> ]	2.30 eq.	13.9 mmol	1.12 mL

To a suspension of L-proline methyl ester **82** in methylene chloride (30 mL) at  $-20^\circ\text{C}$  under an atmosphere of argon was added triethylamine dropwise and *N*-chlorosuccinimide portion wise. The mixture was allowed to reach room temperature and was stirred for 2 h. In a separate flask, to a suspension of oxazole acid **86** in methylene chloride (10 mL) at  $0^\circ\text{C}$  under an atmosphere of argon was added oxalyl chloride and after 5 min two drops of dry dimethylformamide. The mixture was allowed to reach room temperature and was stirred for 2 h. The volatiles were removed *in vacuo* and the resulting acid chloride was co-evaporated (methylene chloride, 2x). To the imine-solution at  $-20^\circ\text{C}$  were added pyridine and a solution of acid chloride in methylene chloride (10 mL) dropwise. The mixture was stirred overnight reaching room

temperature. After dilution with ethyl acetate, the mixture was washed with hydrochloric acid (1 M), sat. sodium bicarbonate solution and brine. The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered and the volatiles were removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1 to 1:1) to yield ester **89** (1.39 g, 5.14 mmol, 85%) as yellow solid.

**TLC:**  $R_f$  = 0.40 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.23 (s, 1H, =CH-O), 6.22 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.8 Hz, =CHCH<sub>2</sub>), 4.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.15 (t, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.74 (dt, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.4, 2.8 Hz, =CHCH<sub>2</sub>) ppm.

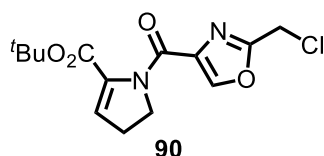
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 161.9 (CO<sub>2</sub>), 159.1 (C(O)N), 158.3 (N=C<sub>q</sub>-O), 144.5 (=CH-O), 137.5 (C<sub>q</sub>-C(O)N), 136.9 (C<sub>q</sub>-CO<sub>2</sub>Me), 124.5 (=CHCH<sub>2</sub>), 52.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.8 (NCH<sub>2</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>Cl), 28.9 (=CHCH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>H [M+H]<sup>+</sup> 271.0480, found 271.0485.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3109 (w), 2953 (w), 2852 (w), 1731 (s), 1621 (s), 1577 (m), 1437 (w), 1409 (s), 1360 (w), 1318 (m), 1280 (w), 1240 (w), 1196 (w), 1155 (m), 1115 (m), 1060 (w), 997 (w), 969 (w), 949 (w), 924 (w), 885 (w), 871 (m), 815 (w), 783 (w), 747 (s), 657 (w), 583 (w) cm<sup>-1</sup>.

**m.p.:** 90 °C (methylene chloride).

***tert*-Butyl 1-(2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-4,5-dihydro-1H-pyrrole-2-carboxylate (90)**



Following the same procedure using H-L-Pro-O<sup>t</sup>Bu·HCl (335 mg, 1.96 mmol) yielded <sup>t</sup>Bu-ester **90** (505 mg, 1.61 mmol, 83%) as yellow oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.36 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

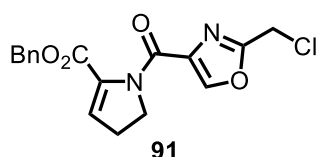
**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.23 (s, 1H, =CH-O), 6.22 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 3.0 Hz, =CHCH<sub>2</sub>), 4.58 (s, 3H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.28 (t, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, NCH<sub>2</sub>), 2.74 (dt, 2H, <sup>3</sup>*J* = 8.4, 3.0 Hz, =CHCH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9H, <sup>t</sup>Bu) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 160.1 (CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 159.2 (C(O)N), 158.2 (N=C<sub>q</sub>-O), 144.3 (=CH-O), 138.4 (C<sub>q</sub>-C(O)N), 137.8 (C<sub>q</sub>-CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu), 123.0 (=CHCH<sub>2</sub>), 82.0 (<sup>t</sup>Bu-C<sub>q</sub>), 51.0 (NCH<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>Cl), 28.8 (=CHCH<sub>2</sub>), 27.9 (<sup>t</sup>Bu) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $C_{14}H_{17}ClN_2O_4Na$   $[M+Na]^+$  335.0769, found 335.0767.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3108 (w), 2978 (w), 2934 (w), 1721 (s), 1625 (m), 1577 (m), 1474 (w), 1410 (m), 1367 (w), 1323 (m), 1279 (w), 1244 (w), 1150 (s), 1115 (w), 1059 (w), 990 (w), 968 (w), 930 (w), 886 (w), 848 (w), 808 (w), 748 (m), 655 (w), 477 (w)  $cm^{-1}$ .

**Benzyl 1-(2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-4,5-dihydro-1H-pyrrole-2-carboxylate 91**



Following the same procedure using H-L-Pro-OBn·HCl (1.00 g, 4.14 mmol) yielded benzyl-ester **91** (1.22 g, 3.52 mmol, 85%) as yellow oil.

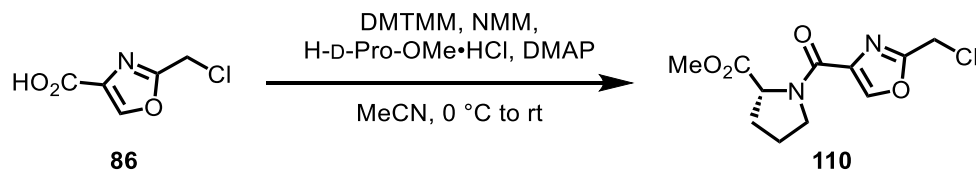
**TLC:**  $R_f$  = 0.46 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 8.18 (s, 1H, =CH-O), 7.37-7.30 (m, 5H, Ph-CH), 6.25 (t, 1H,  $^3J$  = 2.9 Hz, =CHCH<sub>2</sub>), 5.14 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.31 (t, 2H,  $^3J$  = 8.4 Hz, NCH<sub>2</sub>), 2.73 (dt, 2H,  $^3J$  = 8.4, 3.0 Hz, =CHCH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}C$ -NMR:** (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 161.2 (CO<sub>2</sub>), 159.1 (C(O)N), 158.2 (N=C<sub>q</sub>-O), 144.4 (=CH-O), 137.6 (C<sub>q</sub>-C(O)N), 137.0 (C<sub>q</sub>-CO<sub>2</sub>Bn), 135.3 (Ph-C<sub>q</sub>), 128.6 (2xPh-CH), 128.4 (2xPh-CH), 128.4 (Ph-CH), 125.0 (=CHCH<sub>2</sub>), 67.0 (Ph-CH<sub>2</sub>), 50.9 (NCH<sub>2</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>Cl), 28.8 (=CHCH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $C_{17}H_{15}ClN_2O_4Na$   $[M+Na]^+$  369.0613, found 369.0620.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3163 (w), 3112 (w), 3033 (w), 2958 (w), 2853 (w), 1730 (s), 1629 (s), 1577 (m), 1498 (w), 1411 (s), 1312 (m), 1278 (w), 1258 (w), 1239 (w), 1217 (w), 1155 (s), 1116 (w), 1057 (w), 1029 (w), 994 (w), 969 (w), 910 (w), 888 (w), 868 (w), 848 (w), 811 (w), 746 (s), 699 (m), 656 (w), 601 (w), 497 (w)  $cm^{-1}$ .

A.7.5.16 Synthesis of methyl (2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-D-prolinate (**110**)

H-D-Pro-OMe·HCl [165.52]	1.00 eq.	1.21 mmol	200 mg
oxazole acid <b>86</b> [161.54]	1.50 eq.	1.81 mmol	293 mg
NMM [101.15, $\rho = 0.92 \text{ g/cm}^3$ ]	1.50 eq.	1.81 mmol	200 $\mu\text{L}$
DMTMM [276.72]	1.50 eq.	1.81 mmol	501 mg
DMAP [122.17]			cat.

To a suspension of oxazole acid **86** in acetonitrile (3 mL) at 0 °C was added *N*-methylmorpholine and DMTMM. After 1 h at 0 °C D-proline methyl ester hydrochloride and catalytic amounts of 4-dimethylaminopyridine were added in one portion. The mixture was stirred overnight reaching room temperature, after which the solvent was removed *in vacuo*. The residue was taken up in ethyl acetate and washed with hydrochloric acid (0.5 M) and brine. The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered and the volatiles were removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to yield rotamers of amide **110** (1.2:1, 280 mg, 1.03 mmol, 85%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f = 0.30$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.24\* (s, 1H, =CH-O), 8.23\*\* (s, 1H, =CH-O), 5.28\* (dd, 1H,  $^3J = 8.7, 2.9 \text{ Hz}$ , CHCO<sub>2</sub>Me), 4.64\*\* (dd, 1H,  $^3J = 8.7, 2.9 \text{ Hz}$ , CHCO<sub>2</sub>Me), 4.61\* (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.55\*\* (d, 1H,  $^2J = 13 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>Cl), 4.52\*\* (d, 1H,  $^2J = 13 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>Cl), 4.13-4.11\* (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.86-3.81\*\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.75\* (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.75-3.70\*\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.70\*\* (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.36-2.28\* (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 2.45-2.14\* (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.14-2.07\* (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 2.04-1.97\*\* (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.96-1.84\*\* (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 173.2\*\* (CO<sub>2</sub>Me), 172.5\* (CO<sub>2</sub>Me), 159.8 (C(O)N), 158.3\* (N=C<sub>q</sub>-O), 158.1\*\* (N=C<sub>q</sub>-O), 144.9\* (=CH-O), 144.8\*\* (=CH-O), 137.8\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 137.6\*\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 60.4\* (CHCO<sub>2</sub>Me), 59.9\*\* (CHCO<sub>2</sub>Me), 52.3\* (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.3\*\* (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 48.8\* (NCH<sub>2</sub>), 47.6\*\*



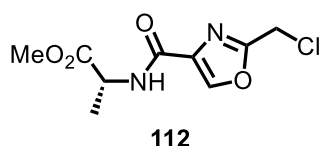
(NCH<sub>2</sub>), 35.6\* (CH<sub>2</sub>Cl), 35.5\*\* (CH<sub>2</sub>Cl), 31.6\* (CHCH<sub>2</sub>), 28.6\* (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 25.3\*\* (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.9\*\* (CHCH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClNO<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 295.0456, found 295.0462.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3522 (w), 3162 (w), 2955 (w), 2884 (w), 1744 (s), 1625 (s), 1578 (m), 1430 (s), 1365 (w), 1330 (w), 1278 (w), 1209 (w), 1176 (m), 1116 (w), 1044 (w), 996 (w), 972 (w), 887 (w), 854 (w), 817 (w), 793 (w), 750 (w), 655 (w), 602 (w), 454 (w) cm<sup>-1</sup>.

**[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** +42° (c = 0.5, chloroform).

**Methyl (2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-D-alaninate (**112**)**



Following the same procedure using H-D-Ala-OMe·HCl (200 mg, 1.43 mmol) yielded methyl ester **112** (290 mg, 1.18 mmol, 82%) as white solid.

**TLC:**  $R_f$  = 0.30 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.20 (s, 1H, =CH-O), 7.33 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.2 Hz, NH), 4.76 (q, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, CHCO<sub>2</sub>Me), 4.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 3.78 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.51 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, CHCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.9 (CO<sub>2</sub>Me), 159.4 (C(O)N), 158.9 (N=C<sub>q</sub>-O), 142.4 (=CH-O), 136.5 (C<sub>q</sub>-C(O)N), 52.6 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 47.7 (CHCO<sub>2</sub>Me), 35.3 (CH<sub>2</sub>Cl), 18.4 (CHCH<sub>3</sub>) ppm.

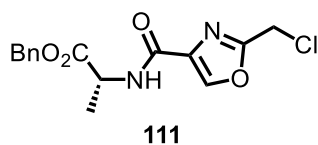
**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 269.0300, found 269.0306.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3400 (w), 3142 (w), 2995 (w), 2955 (w), 1741 (s), 1668 (s), 1595 (s), 1513 (m), 1454 (w), 1379 (w), 1359 (w), 1331 (w), 1273 (w), 1218 (m), 1182 (w), 1138 (w), 1110 (w), 1056 (w), 996 (w), 914 (w), 884 (w), 861 (w), 827 (w), 750 (w), 654 (w), 556 (w) cm<sup>-1</sup>.

**m.p.:** 84 °C (chloroform).

**[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** +15° (c = 0.4, chloroform).

**Benzyl (2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-D-alaninate (111)**



Following the same procedure using H-D-Ala-OBn·HCl (200 mg, 0.93 mmol) yielded benzyl ester **111** (275 mg, 0.85 mmol, 92%) as white solid.

**TLC:**  $R_f$  = 0.60 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.20 (s, 1H, =CH-O), 7.39-7.32 (m, 6H, Ph-CH, NH), 5.23 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.20 (d, 1H, <sup>2</sup>*J* = 12.3 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.80 (q, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, CHCO<sub>2</sub>Bn), 4.60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 1.52 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, CHCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.9 (CO<sub>2</sub>Bn), 159.5 (C(O)N), 158.9 (N=C<sub>q</sub>-O), 142.4 (=CH-O), 136.5 (C<sub>q</sub>-C(O)N), 135.3 (Ph-C<sub>q</sub>), 128.6 (2xPh-CH), 128.5 (Ph-CH), 128.2 (2xPh-CH), 67.3 (Ph-CH<sub>2</sub>), 47.7 (CHCO<sub>2</sub>Bn), 35.3 (CH<sub>2</sub>Cl), 18.4 (CHCH<sub>3</sub>) ppm.

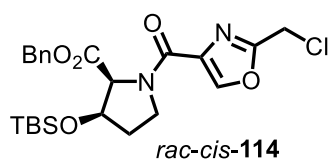
**HRMS (ESI):** *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 345.0613, found 345.0613.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3401 (w), 3144 (w), 3034 (w), 2985 (w), 1738 (s), 1664 (s), 1593 (s), 1507 (s), 1453 (m), 1386 (w), 1330 (w), 1268 (w), 1209 (w), 1178 (s), 1134 (w), 1108 (w), 1053 (w), 993 (w), 964 (w), 909 (w), 884 (w), 844 (w), 820 (w), 741 (s), 697 (m), 652 (m), 616 (w), 578 (w), 558 (w), 499 (w), 462 (w) cm<sup>-1</sup>.

**m.p.:** 53 °C (chloroform).

**[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** +29° (c = 0.5, chloroform).

**Benzyl (*rac-cis*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(2-(chloromethyl)oxazole-4 carbonyl)-pyrrolidine-2-carboxylate (*rac-cis*-114)**

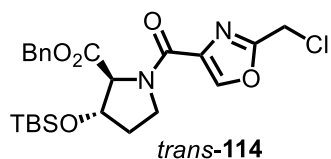


Following the same procedure using amine *rac-cis*-**109** (30 mg, 89  $\mu$ mol) yielded rotamers of benzyl ester *rac-cis*-**114** (1.3:1, 37 mg, 77  $\mu$ mol, 86%) as pale yellow oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.37 (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1).

- <sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.23\*\* (s, 1H, =CH-O), 8.14\* (s, 1H, =CH-O), 7.38-7.28 (m, 5H, Ph-CH), 5.33\*\* (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.6 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.25-5.23 (m, 2H, CHCO<sub>2</sub>Bn\*, Ph-CH<sub>2</sub>\*), 5.04\*\* (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.6 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.93\* (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.2 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.75\*\* (d, 1H, <sup>3</sup>J = 6.7 Hz, CHCO<sub>2</sub>Bn), 4.73-4.70\* (m, 1H, CHOSi), 4.65-4.62\*\* (m, 1H, CHOSi), 4.61\*\* (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.20-4.17\*\* (t, 2H, <sup>3</sup>J = 7.0 Hz, NCH<sub>2</sub>), 4.17\* (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.6 Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 4.10\* (d, 1H, <sup>2</sup>J = 12.6 Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 3.91-3.81\* (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.20-2.04\*\* (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 2.00-1.97\* (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 0.87\* (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.86\*\* (s, 9H, <sup>t</sup>Bu), 0.11\* (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.08\*\* (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.08\* (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.03\*\* (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.
- <sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 169.3\* (CO<sub>2</sub>Bn), 168.5\*\* (CO<sub>2</sub>Bn), 160.0 (C(O)N), 158.3\*\* (N=C<sub>q</sub>-O), 158.0\* (N=C<sub>q</sub>-O), 144.9\* (=CH-O), 144.5\*\* (=CH-O), 137.5\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 137.4\*\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 135.7\*\* (Ph-C<sub>q</sub>), 135.6\* (Ph-C<sub>q</sub>), 128.6\* (2xPh-CH), 128.4\* (2xPh-CH), 128.4\*\* (2xPh-CH), 128.2\* (Ph-CH), 128.0\*\* (2xPh-CH), 128.0\*\* (Ph-CH), 73.9\* (CHOSi), 71.1\*\* (CHOSi), 66.7\*\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 66.5\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 65.9\* (CHCO<sub>2</sub>Bn), 64.6\*\* (CHCO<sub>2</sub>Bn), 46.6\*\* (NCH<sub>2</sub>), 45.2\* (NCH<sub>2</sub>), 35.6\*\* (CH<sub>2</sub>Cl), 35.2\* (CH<sub>2</sub>Cl), 34.1\*\* (CHCH<sub>2</sub>), 31.7\* (CHCH<sub>2</sub>), 29.7 (<sup>t</sup>Bu-C<sub>q</sub>), 25.6\*\* (<sup>t</sup>Bu), 25.6\* (<sup>t</sup>Bu), -4.8\*\* (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.9\*\* (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.1\* (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.2\* (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.
- <sup>29</sup>Si-NMR:** (99 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 21.0\*\*, 20.8\* ppm.
- HRMS (ESI):** *m/z* calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 501.1583, found 501.1578.
- FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3033 (w), 2954 (w), 2929 (m), 2894 (w), 2856 (w), 1744 (m), 1631 (s), 1577 (m), 1498 (w), 1460 (w), 1423 (m), 1388 (w), 1365 (w), 1343 (w), 1330 (w), 1256 (m), 1163 (w), 1113 (s), 1055 (m), 1021 (w), 971 (w), 935 (w), 889 (w), 836 (s), 809 (w), 778 (m), 746 (w), 698 (m), 672 (w), 655 (w), 600 (w), 501 (w), 480 (w) cm<sup>-1</sup>.

**Benzyl (2*S*,3*S*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-1-(2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-pyrrolidine-2-carboxylate (*trans*-114)**



Following the same procedure using amine TFA salt *trans*-109 (103 mg, 229  $\mu$ mol) yielded rotamers of benzyl ester *trans*-114 (1.2:1, 92 mg, 192  $\mu$ mol, 84%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.56 (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.26\*\* (s, 1H, =CH-O), 8.26\* (s, 1H, =CH-O), 7.37-7.30 (m, 5H, Ph-CH), 5.26-5.10 (m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.08\* (bs, 1H, CHCO<sub>2</sub>Bn), 4.62\*\* (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.60-4.57\* (m, 1H, CHOSi), 4.56\*\* (bs, 1H, CHCO<sub>2</sub>Bn), 4.37-4.35\*\* (m, 1H, CHOSi), 4.34-4.29\*\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.27\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.9 Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 4.22\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.9 Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 4.17-4.11\*\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.00-3.90\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.89-3.82\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.15-2.07\*\* (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 1.96-1.83\*\* (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 1.90-1.83\* (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 0.86 (s, 9H, *t*Bu), 0.10 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.07 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

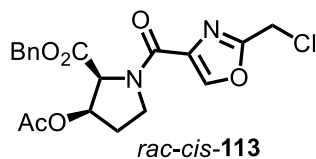
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.4\* (CO<sub>2</sub>Bn), 169.9\*\* (CO<sub>2</sub>Bn), 160.1\* (C(O)N), 159.9\*\* (C(O)N), 158.3\*\* (N=C<sub>q</sub>-O), 158.0\* (N=C<sub>q</sub>-O), 145.0\*\* (=CH-O), 144.9\* (=CH-O), 137.5\*\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 137.4\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 135.6\*\* (Ph-C<sub>q</sub>), 135.5\* (Ph-C<sub>q</sub>), 128.6\* (2xPh-CH), 128.5\*\* (2xPh-CH), 128.4\*\* (2xPh-CH), 128.3\* (2xPh-CH), 128.2\*\* (Ph-CH), 128.0\* (Ph-CH), 76.4\* (CHOSi), 73.3\*\* (CHOSi), 70.1\* (CHCO<sub>2</sub>Bn), 69.2\*\* (CHCO<sub>2</sub>Bn), 66.9\*\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 66.9\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 46.9\*\* (NCH<sub>2</sub>), 45.9\* (NCH<sub>2</sub>), 35.6\*\* (CH<sub>2</sub>Cl), 35.3\* (CH<sub>2</sub>Cl), 34.4\*\* (CHCH<sub>2</sub>), 31.2\* (CHCH<sub>2</sub>), 29.7 (*t*Bu-C<sub>q</sub>), 25.7 (*t*Bu), -4.9\* (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -4.9\* (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.0\*\* (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.0\*\* (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):** see *rac*-114.

**FT-IR:** see *rac*-114.

**$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ :** -6.0° (c = 0.6, chloroform).

**Benzyl (*rac-cis*)-3-acetoxy-1-(2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*rac-cis*-113)**



Following the same procedure using amine TFA salt *rac-cis*-106 (100 mg, 265  $\mu$ mol) yielded rotamers of benzyl ester *rac-cis*-113 (1.2:1, 92 mg, 226  $\mu$ mol, 85%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.29 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

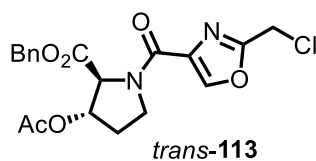
**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.26\*\* (s, 1H, =CH-O), 8.21\* (s, 1H, =CH-O), 7.40-7.31 (m, 5H, Ph-CH), 5.57-5.50 (m, 2H, CHOAc, CHCO<sub>2</sub>Bn\*), 5.28\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.3 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.15-5.12 (m, 3H, Ph-CH<sub>2</sub>\*, Ph-CH<sub>2</sub>\*\*), 4.92\*\* (d, 1H,  $^3J$  = 6.9 Hz, CHCO<sub>2</sub>Bn), 4.62\*\* (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.31\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.9 Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 4.26\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.9 Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 4.26-4.18\*\* (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.17-4.11\* (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.26-2.07 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 1.82\* (s, 3H, OAc-CH<sub>3</sub>), 1.74\*\* (s, 3H, OAc-CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 169.9\*\* (CO<sub>2</sub>Bn), 169.8\*\* (CO<sub>2</sub>Bn), 168.8\*\* (OAc-C<sub>q</sub>), 167.7\*\* (OAc-C<sub>q</sub>), 160.0\*\* (C(O)N), 159.9\* (C(O)N), 158.5\*\* (N=C<sub>q</sub>-O), 158.2\* (N=C<sub>q</sub>-O), 145.2\*\* (=CH-O), 144.8\* (=CH-O), 137.3\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 137.2\*\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 135.6\*\* (Ph-C<sub>q</sub>), 135.5\* (Ph-C<sub>q</sub>), 128.7\*\* (2xPh-CH), 128.6\* (4xPh-CH), 128.6\*\* (2xPh-CH), 128.5\* (Ph-CH), 128.6\*\* (Ph-CH), 73.6\* (CHOAc), 71.2\*\* (CHOAc), 67.0\*\* (CHCO<sub>2</sub>Bn), 67.0\* (CHCO<sub>2</sub>Bn), 62.6\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 62.2\*\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 46.5\*\* (NCH<sub>2</sub>), 44.7\* (NCH<sub>2</sub>), 35.5\*\* (CH<sub>2</sub>Cl), 35.2\* (CH<sub>2</sub>Cl), 31.1\*\* (CHCH<sub>2</sub>), 27.9\* (CHCH<sub>2</sub>), 20.5\* (OAc-CH<sub>3</sub>), 20.4\*\* (OAc-CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 429.0824, found 429.0816.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3155 (w), 3033 (w), 2959 (w), 2895 (w), 1744 (s), 1632 (m), 1577 (m), 1542 (w), 1498 (w), 1471 (w), 1455 (w), 1423 (m), 1366 (m), 1330 (w), 1310 (m), 1234 (s), 1175 (w), 1114 (w), 1081 (w), 1062 (w), 1023 (w), 968 (w), 899 (w), 818 (w), 793 (w), 748 (m), 700 (w), 655 (w), 605 (w) cm<sup>-1</sup>.

**Benzyl (*trans*)-3-acetoxy-1-(2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*trans*-113)**



Following the same procedure using amine TFA salt *trans*-106 (100 mg, 265  $\mu$ mol) yielded rotamers of benzyl ester *trans*-113 (1.2:1, 80 mg, 221  $\mu$ mol, 83%) as white solid.

**TLC:**  $R_f$  = 0.30 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.27\*\* (s, 1H, =CH-O), 8.24\* (s, 1H, =CH-O), 7.37-7.34 (m, 5H, Ph-CH), 5.53\* (t, 1H,  $^3J$  = 2.8 Hz, CHOAc), 5.35\* (s, 1H, CHCO<sub>2</sub>Bn), 5.33\*\* (d, 1H,  $^3J$  = 4.5 Hz, CHOAc), 5.27\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.1 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.22\*\* (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.11\*\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.1 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.77\*\* (s, 1H, CHCO<sub>2</sub>Bn), 4.62\*\* (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.37-4.33\*\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.25\* (d, 1H,  $^2J$  = 13.0 Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 4.17\* (d, 1H,  $^2J$  = 13.0 Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 4.16-4.10\*\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.00-3.95\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.84-3.78\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.34-2.26\*\* (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 2.19-2.14\*\* (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 2.09-2.04\* (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 2.07 (s, 3H, OAc-CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.0\* (OAc-C<sub>q</sub>), 170.0\*\* (OAc-C<sub>q</sub>), 169.5\* (CO<sub>2</sub>Bn), 168.5\*\* (CO<sub>2</sub>Bn), 160.0\*\* (C(O)N), 159.9\* (C(O)N), 158.4\*\* (N=C<sub>q</sub>-O), 158.2\* (N=C<sub>q</sub>-O), 145.2\*\* (=CH-O), 145.0\* (=CH-O), 137.3\*\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 137.1\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 135.3 (Ph-C<sub>q</sub>), 128.6 (2xPh-CH), 128.6 (2xPh-CH), 128.3\*\* (Ph-CH), 128.1\* (Ph-CH), 77.1\* (CHOAc), 73.9\*\* (CHOAc), 67.4\*\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 67.4\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 66.7\* (CHCO<sub>2</sub>Bn), 66.0\*\* (CHCO<sub>2</sub>Bn), 46.7\*\* (NCH<sub>2</sub>), 45.6\* (NCH<sub>2</sub>), 35.5\*\* (CH<sub>2</sub>Cl), 35.2\* (CH<sub>2</sub>Cl), 31.2\*\* (CHCH<sub>2</sub>), 28.0\* (CHCH<sub>2</sub>), 21.1\* (OAc-CH<sub>3</sub>), 21.0\*\* (OAc-CH<sub>3</sub>) ppm.

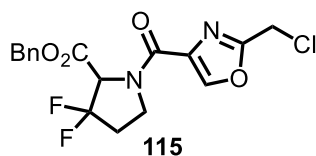
**HRMS (ESI):** see *rac-cis*-113.

**FT-IR:** see *rac-cis*-113.

**m.p.:** 97 °C (chloroform)

**$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ :** +4.0° (c = 0.6, chloroform).

**Benzyl 1-(2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-3,3-difluoropyrrolidine-2-carboxylate (115)**



Following the same procedure using amine TFA salt **107** (200 mg, 563  $\mu\text{mol}$ ) yielded rotamers of benzyl ester **115** (1.5:1, 190 mg, 494  $\mu\text{mol}$ , 88%) as yellow oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.50 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.28\*\* (s, 1H, =CH-O), 8.24\* (s, 1H, =CH-O), 7.38-7.32 (m, 5H, Ph-CH), 5.46\* (dd, 1H,  $^3J$  = 14.6, 4.3 Hz, CHCF<sub>2</sub>), 5.29\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.1 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.28\*\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.1 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.25\*\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.1 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.16\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.1 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.89-4.85\*\* (m, 1H, CHCF<sub>2</sub>), 4.62\*\* (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.47-4.42\*\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.34-4.29\*\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.23\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.9 Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 4.16\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.9 Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 3.98-3.92\* (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.67-2.37 (m, 2H, CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 167.0\* (d,  $^3J$  = 8.6 Hz, CO<sub>2</sub>Bn), 166.3\*\* (d,  $^3J$  = 9.1 Hz, CO<sub>2</sub>Bn), 159.9\*\* (C(O)N), 159.8\* (C(O)N), 158.6\*\* (N=C<sub>q</sub>-O), 158.4\* (N=C<sub>q</sub>-O), 145.6\*\* (=CH-O), 145.2\* (=CH-O), 136.5\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 136.5\*\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 135.0\* (Ph-C<sub>q</sub>), 135.0\*\* (Ph-C<sub>q</sub>), 128.6 (4xPh-CH), 128.4\*\* (Ph-CH), 128.1\* (Ph-CH), 126.8\* (d,  $^1J$  = 66.3 Hz, CF<sub>2</sub>), 124.8\*\* (d,  $^1J$  = 66.3 Hz, CF<sub>2</sub>), 67.8\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 67.7\*\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 66.7\* (dd,  $^2J$  = 31.3, 28.9 Hz, CHCF<sub>2</sub>), 66.7\*\* (t,  $^2J$  = 30.5 Hz, CHCF<sub>2</sub>), 45.8\*\* (d,  $^3J$  = 4.8 Hz, NCH<sub>2</sub>), 43.8\* (d,  $^3J$  = 2.9 Hz, NCH<sub>2</sub>), 35.4\*\* (CH<sub>2</sub>Cl), 35.0\* (CH<sub>2</sub>Cl), 33.9\*\* (t,  $^2J$  = 23.0 Hz, CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 31.2\* (t,  $^2J$  = 23.0 Hz, CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

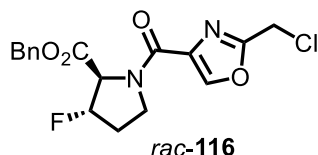
**$^{19}\text{F-NMR}$ :** (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -95.3\* (d,  $J$  = 235.3 Hz, 1F), -95.5\*\* (d,  $J$  = 235.3 Hz, 1F), -104.4\* (d,  $J$  = 235.3 Hz, 1F), -109.2\*\* (d,  $J$  = 235.3 Hz, 1F) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 407.0581, found 407.0576.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3158 (w), 3123 (w), 3034 (w), 2968 (w), 2902 (w), 2360 (w), 2325 (w), 1752 (s), 1641 (s), 1578 (m), 1498 (w), 1456 (w), 1421 (m), 1383 (w), 1358 (w), 1332 (m), 1276 (w), 1219 (w), 1178 (s), 1111 (m), 970 (w), 887

(w), 843 (w), 821 (w), 796 (w), 748 (m), 699 (w), 656 (w), 604 (w), 519 (w), 505 (w), 471 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**Benzyl 1-(2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-3-fluoropyrrolidine-2-carboxylate (*rac*-116)**



Following the same procedure using amine TFA salt **108** (27 mg, 80  $\mu\text{mol}$ ) yielded rotamers of benzyl ester *rac*-**116** (1.6:1, 27 mg, 74  $\mu\text{mol}$ , 92%) as yellow oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.52 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.28\*\* (s, 1H, =CH-O), 8.25\* (s, 1H, =CH-O), 7.39-7.32 (m, 5H, Ph-CH), 5.56\* (d,  $^3J$  = 20.2 Hz, CHCHF), 5.38\* (dd,  $^2J$  = 50.8,  $^3J$  = 3.4 Hz, CHF), 5.25-5.10 (m, 3H, CHF\*\*, Ph-CH<sub>2</sub>\*), 4.97\*\* (d, 1H,  $^2J$  = 20.2 Hz, CHCHF), 4.62\*\* (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.47-4.43\*\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.28\* (d, 1H,  $^2J$  = 13.2 Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 4.21\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.9 Hz, CH<sub>2</sub>Cl), 4.19-4.10\*\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.05-4.00\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.87\* (dt,  $^2J$  = 11.3,  $^3J$  = 7.3 Hz 1H, NCH<sub>2</sub>), 2.39-2.12\* (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 2.07-1.90\*\* (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 168.8\* (d,  $^3J$  = 15.6 Hz, CO<sub>2</sub>Bn), 168.2\*\* (d,  $^3J$  = 15.6 Hz, CO<sub>2</sub>Bn), 160.0\*\* (C(O)N), 159.9\* (C(O)N), 158.4\*\* (N=C<sub>q</sub>-O), 158.2\* (N=C<sub>q</sub>-O), 145.2\*\* (=CH-O), 145.0\* (=CH-O), 137.2\*\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 137.1\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 135.0 (Ph-C<sub>q</sub>), 128.6 (2xPh-CH), 128.6 (2xPh-CH), 128.5\*\* (Ph-CH), 128.2\* (Ph-CH), 95.6\* (d,  $^1J$  = 185.8 Hz, CHF), 92.4\*\* (d,  $^1J$  = 185.8 Hz, CHF), 67.7\* (d,  $^2J$  = 24.4 Hz, CHCHF), 67.5\*\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 67.5\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 67.0\* (d,  $^2J$  = 24.4 Hz, CHCF<sub>2</sub>), 46.4\*\* (NCH<sub>2</sub>), 45.4\* (NCH<sub>2</sub>), 35.5\*\* (CH<sub>2</sub>Cl), 35.2\* (CH<sub>2</sub>Cl), 31.9\*\* (d,  $^2J$  = 21.4 Hz, CHCH<sub>2</sub>), 28.6\* (d,  $^2J$  = 21.4 Hz, CHCH<sub>2</sub>) ppm.

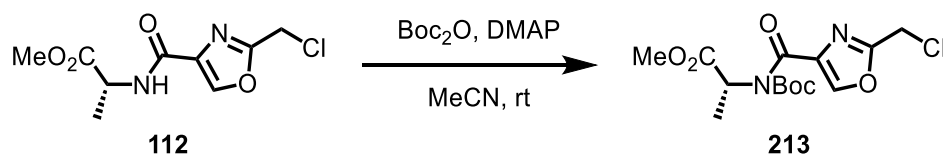
**$^{19}\text{F-NMR}$ :** (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = -175.5\*, -175.7\*\* ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClFN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na [ $\text{M}+\text{Na}$ ]<sup>+</sup> 389.0675, found 389.0686.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film) 3166 (w), 3033 (w), 2963 (w), 2899 (w), 1746 (s), 1632 (s), 1577 (m), 1498 (w), 1422 (s), 1381 (w), 1357 (w), 1328 (m), 1253 (w), 1180 (s), 1116 (m), 1088 (w), 1061 (w), 1005 (w), 961 (m), 911 (w), 890 (w), 845 (w), 820 (w), 748 (s), 699 (m), 655 (w), 596 (w), 503 (w), 423 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .



#### A.7.5.17 Synthesis of methyl *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-(2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-D-alaninate (**213**)



amide <b>112</b> [246.65]	1.00 eq.	272 $\mu\text{mol}$	67 mg
Boc <sub>2</sub> O [218.25]	1.50 eq.	407 $\mu\text{mol}$	89 mg
DMAP [122.17]	0.30 eq.	81 $\mu\text{mol}$	10 mg

To a solution of amide **112** in acetonitrile (2 mL) at room temperature under an atmosphere of argon were added di-*tert*-butyl dicarbonate and 4-dimethylaminopyridine. After stirring overnight, the volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1) to yield rotamers of Boc-amide **213** (4:1, 92 mg, 265  $\mu\text{mol}$ , 98%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.78 (*n*-pentane/ethyl acetate :).

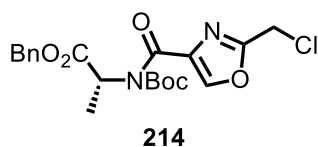
**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.12\* (s, 1H, =CH-O), 8.12\*\* (s, 1H, =CH-O), 5.13 (q, 1H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 4.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 3.74\* (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.74\*\* (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.60\* (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.59\*\* (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.1 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.39\* (s, 9H, <sup>*t*</sup>Bu), 1.39\*\* (s, 9H, <sup>*t*</sup>Bu) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 171.2\*\* (NCO<sub>2</sub>), 171.\* (NCO<sub>2</sub>), 164.1\*\* (CO<sub>2</sub>Me), 164.1\* (CO<sub>2</sub>Me), 158.1\* (C(O)N), 157.6\*\* (C(O)N), 152.6\*\* (N=C<sub>q</sub>-O), 152.1\* (N=C<sub>q</sub>-O), 143.0\* (=CH-O), 142.9\*\* (=CH-O), 138.3\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 138.3\*\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 84.2\* (<sup>*t*</sup>Bu-C<sub>q</sub>), 84.1\*\* (<sup>*t*</sup>Bu-C<sub>q</sub>), 53.5\* (CHCH<sub>3</sub>), 53.4\*\* (CHCH<sub>3</sub>), 52.5\* (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.4\*\* (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>Cl), 27.5\* (<sup>*t*</sup>Bu), 27.7\*\* (<sup>*t*</sup>Bu), 15.4 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 369.0824, found 369.0824.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3164 (w), 2982 (w), 2951 (w), 1741 (s), 1677 (m), 1576 (w), 1456 (w), 1436 (w), 1369 (m), 1327 (w), 1281 (s), 1256 (w), 1154 (m), 1103 (w), 1077 (w), 1049 (w), 970 (w), 892 (w), 840 (w), 823 (w), 773 (w), 751 (w), 668 (w), 464 (w) cm<sup>-1</sup>.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +45° (c = 0.4, chloroform).

**Benzyl *N*-(*tert*-butoxycarbonyl)-*N*-(2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-D-alaninate (**214**)**

Following the same procedure using benzyl ester **111** (50 mg, 155  $\mu\text{mol}$ ), yielded rotamers of Boc-amide **214** (4:1, 61 mg, 144 mg, 93%) as white solid.

**TLC:**  $R_f$  = 0.83 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.07\* (s, 1H, =CH-O), 8.07\*\* (s, 1H, =CH-O), 7.35-7.30 (m, 5H, Ph-CH), 5.21\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.4 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.20\*\* (d, 1H,  $^2J$  = 12.4 Hz, Ph-CH<sub>2</sub>), 5.16-5.12 (m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>, CHCH<sub>3</sub>), 4.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 1.61\* (d, 3H,  $^3J$  = 7.1 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.60\*\* (d, 3H,  $^3J$  = 7.1 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.31\* (s, 9H, *t*Bu), 1.30\*\* (s, 9H, *t*Bu) ppm.

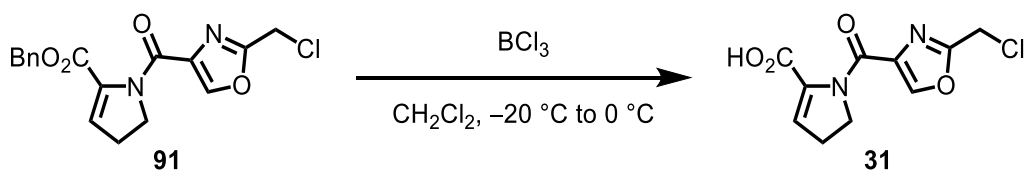
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.5\*\* (NCO<sub>2</sub>), 170.5\* (NCO<sub>2</sub>), 164.2\*\* (CO<sub>2</sub>Me), 164.2\* (CO<sub>2</sub>Me), 158.1\* (C(O)N), 157.5\*\* (C(O)N), 152.6\*\* (N=C<sub>q</sub>-O), 152.1\* (N=C<sub>q</sub>-O), 143.0\* (=CH-O), 142.9\*\* (=CH-O), 138.3\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 138.1\*\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 135.5 (Ph-C<sub>q</sub>), 128.4 (2xPh-CH), 128.1\*\* (Ph-CH), 128.2\* (Ph-CH), 128.1\* (2xPh-CH), 128.1\*\* (2xPh-CH), 84.2\* (*t*Bu-C<sub>q</sub>), 84.1\*\* (*t*Bu-C<sub>q</sub>), 67.1\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 67.0\* (Ph-CH<sub>2</sub>), 53.6\* (CHCH<sub>3</sub>), 53.5\*\* (CHCH<sub>3</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>Cl), 27.6\*\* (*t*Bu), 27.4\* (*t*Bu), 15.1 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 445.1137, found 445.1137.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3159 (w), 2980 (w), 2942 (w), 1742 (s), 1677 (m), 1575 (w), 1499 (w), 1456 (w), 1369 (s), 1327 (w), 1282 (m), 1256 (w), 1218 (w), 1190 (w), 1153 (m), 1117 (w), 1101 (w), 1078 (w), 1049 (w), 991 (w), 965 (w), 887 (w), 835 (w), 773 (w), 751 (w), 698 (w), 668 (w), 464 (w), 410 (w) cm<sup>-1</sup>.

**$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ :** +36° (c = 0.4, chloroform).

### A.7.5.18 Synthesis of 1-(2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-4,5-dihydro-1H-pyrrole-2-carboxylic acid (**31**)



benzyl ester <b>91</b> [346.77]	1.00 eq.	2.02 mmol	700 mg
$\text{BCl}_3$ [1 M in methylene chloride]	2.00 eq.	4.04 mmol	4.04 mL

To a solution of benzyl ester **91** in methylene chloride (1 M) at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  under an atmosphere of argon was added a solution of boron trichloride. After 30 min silica gel was added, the volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (ethyl acetate to ethyl acetate/methanol 8:1) to yield acid **31** (313 mg, 1.22 mmol, 60%) as pale yellow semi-solid.

**TLC:**  $R_f = 0.02$  (ethyl acetate/methanol 10:1).

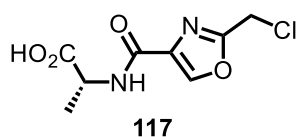
**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.37$  (s, 1H,  $=\text{CH-O}$ ), 6.96 (t, 1H,  $^3J = 3.1$  Hz,  $=\text{CHCH}_2$ ), 4.68 (t, 2H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 4.63 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 2.78 (dt, 2H,  $^3J = 8.5, 3.1$  Hz,  $=\text{CHCH}_2$ ) ppm. ( $\text{CO}_2\text{H}$  was not detectable due to rapid exchange with the solvent).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 159.8$  ( $\text{CO}_2\text{H}$ ), 158.9 ( $\text{C(O)N}$ ), 146.9 ( $\text{N}=\text{C}_q\text{-O}$ ), 138.8 ( $=\text{CH-O}$ ), 137.6 ( $\text{C}_q\text{-C(O)N}$ ), 135.3 ( $\text{C}_q\text{-CO}_2\text{H}$ ), 125.0 ( $=\text{CHCH}_2$ ), 52.5 ( $\text{NCH}_2$ ), 35.3 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 27.9 ( $=\text{CHCH}_2$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  279.0143, found 279.0149.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3118 (w), 2961 (w), 1902 (w), 1718 (m), 1617 (w), 1580 (s), 1428 (m), 1328 (w), 1276 (w), 1216 (w), 1179 (w), 1117 (m), 1051 (w), 986 (w), 910 (w), 872 (w), 812 (w), 733 (m), 654 (w), 593 (w), 536 (w), 510 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

### (2-(Chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-D-alanine (**117**)



Following the same procedure using benzyl ester **111** (89 mg, 276  $\mu\text{mol}$ ) yielded acid **117** (55 mg, 236  $\mu\text{mol}$ , 86%) as white solid.

**TLC:**  $R_f = 0.05$  (ethyl acetate/methanol 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.25 (s, 1H, =CH-O), 7.33 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, NH), 4.77 (q, 1H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 4.61 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 1.58 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.3 Hz, CHCH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 160.1 (CO<sub>2</sub>H), 159.1 (C(O)N), 150.1 (N=C<sub>q</sub>-O), 142.8 (=CH-O), 136.1 (C<sub>q</sub>-C(O)N), 47.9 (CH), 35.2 (CH<sub>2</sub>Cl), 17.9 (CH<sub>3</sub>) ppm.

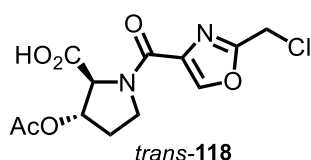
**HRMS (ESI):** *m/z* calcd. for C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 255.0143, found 255.0139.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3385 (w), 3149 (w), 2987 (w), 2934 (w), 1736 (m), 1643 (w), 1598 (s), 1520 (m), 1455 (w), 1430 (w), 1331 (w), 1274 (w), 1215 (w), 1189 (w), 1134 (w), 1112 (m), 1050 (w), 996 (w), 965 (w), 921 (w), 881 (w), 818 (w), 771 (w), 747 (w), 655 (w), 619 (w), 571 (w), 418 (w) cm<sup>-1</sup>.

**m.p.:** 116 °C (chloroform).

**[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** +39° (c = 0.5, chloroform).

**(2*S*,3*S*)-3-acetoxy-1-(2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid (*trans*-118)**



Following the same procedure using benzyl ester *trans*-113 (45 mg, 111  $\mu$ mol) yielded rotamers of acid *trans*-118 (1.2/1, 22 mg, 69  $\mu$ mol, 63%) as colourless oil.

**TLC:** *R<sub>f</sub>* = 0.04 (ethyl acetate/methanol 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.36\* (s, 1H, =CH-O), 8.32\*\* (s, 1H, =CH-O), 5.57 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 4.1 Hz, CHOAc), 5.33\*\* (s, 1H, CHCO<sub>2</sub>Bn), 4.80\*\* (s, 1H, CHCO<sub>2</sub>Bn), 4.63\* (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.57\* (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.32-4.27\* (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.21\* (dt, 1H, <sup>2</sup>J = 11.3, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.95-3.83\* (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.39-2.32\*\* (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 2.24-2.09 (m, 3H, CHCH<sub>2</sub>\*, CHCH<sub>2</sub>\*\*), 2.17\*\* (s, 3H, OAc-CH<sub>3</sub>), 2.09\* (s, 3H, OAc-CH<sub>3</sub>) ppm. (CO<sub>2</sub>H was not detectable due to rapid exchange with the solvent).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.3\*\* (CO<sub>2</sub>H), 170.3\*\* (OAc-C<sub>q</sub>), 170.1\* (CO<sub>2</sub>H), 170.1\* (OAc-C<sub>q</sub>), 161.8\*\* (C(O)N), 160.1\* (C(O)N), 158.9\* (N=C<sub>q</sub>-O), 158.5\*\* (N=C<sub>q</sub>-O), 146.1\* (=CH-O), 145.4\* (=CH-O), 136.8\*\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 136.5\* (C<sub>q</sub>-C(O)N), 73.5 (CHOAc), 66.5\* (CHCO<sub>2</sub>Bn), 66.4\*\* (CHCO<sub>2</sub>Bn),

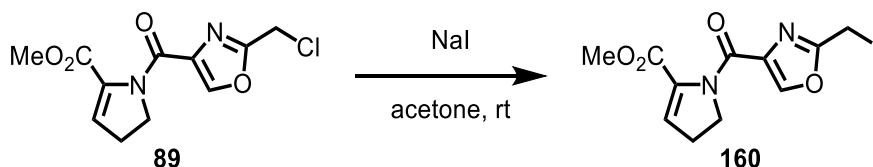
47.5\* (NCH<sub>2</sub>), 45.7\*\* (NCH<sub>2</sub>), 35.5\*\* (CH<sub>2</sub>Cl), 35.4\* (CH<sub>2</sub>Cl), 31.1\* (CHCH<sub>2</sub>), 30.9\*\* (CHCH<sub>2</sub>), 21.1\*\* (OAc-CH<sub>3</sub>), 21.0\*\* (OAc-CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>H [M+H]<sup>+</sup> 317.0535, found 317.0535.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 2960 (w), 2925 (w), 1740 (s), 1583 (s), 1434 (m), 1377 (w), 1329 (w), 1227 (s), 1180 (w), 1117 (w), 1088 (w), 1021 (w), 991 (w), 916 (w), 889 (w), 864 (w), 825 (w), 802 (w), 747 (m), 702 (w), 656 (w), 602 (w), 473 (w), 428 (w) cm<sup>-1</sup>.

**[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** +7.5° (c = 0.3, chloroform).

#### A.7.5.19 Synthesis of methyl 1-(2-(iodomethyl)oxazole-4-carbonyl)-4,5-dihydro-1H-pyrrole-2-carboxylate (**160**)



chloride <b>89</b> [270.67]	1.00 eq.	1.48 mmol	400 mg
NaI [149.89]	5.00 eq.	7.39 mmol	1.11 g

To a solution of chloride **89** in acetone (8 mL) at room temperature was added sodium iodide and the mixture was stirred overnight under the protection of light. The solvent was removed *in vacuo* and the residue taken up in ethyl acetate and water. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x) and the combined extracts washed with sat. sodium thiosulfate. The combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered and the solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to yield iodide **160** (500 mg, 1.38 mmol, 93%) as yellow solid, which was stored under the protection of light (undergoes rapid decomposition in solution).

**TLC:**  $R_f$  = 0.29 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.21 (s, 1H, =CH-O), 6.21 (bs, 1H, =CHCH<sub>2</sub>), 4.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>I), 4.31 (t, <sup>3</sup> $J$  = 8.4 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.74 (dt, <sup>3</sup> $J$  = 8.4, 3.0 Hz, =CHCH<sub>2</sub>) ppm.

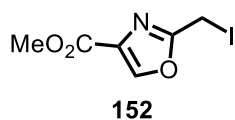
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 161.9 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 159.7 ( $\text{C}(\text{O})\text{N}$ ), 159.2 ( $\text{N}=\text{C}_\text{q}-\text{O}$ ), 144.0 ( $=\text{CH}-\text{O}$ ), 137.7 ( $\text{C}_\text{q}-\text{C}(\text{O})\text{N}$ ), 136.9 ( $\text{C}_\text{q}-\text{CO}_2\text{Me}$ ), 124.5 ( $=\text{CHCH}_2$ ), 52.3 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 50.8 ( $\text{NCH}_2$ ), 29.0 ( $=\text{CHCH}_2$ ),  $-12.0$  ( $\text{CH}_2\text{I}$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  384.9656, found 384.9665.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3150 (w), 3091 (w), 3043 (w), 2996 (w), 2974 (w), 2951 (w), 2922 (w), 2853 (w), 1728 (s), 1642 (w), 1622 (s), 1568 (m), 1475 (w), 1434 (w), 1398 (s), 1352 (w), 1313 (m), 1259 (w), 1222 (m), 1199 (w), 1160 (s), 1111 (m), 996 (m), 947 (m), 918 (w), 868 (s), 827 (w), 781 (w), 757 (w), 737 (s), 712 (w), 630 (w), 600 (w), 533 (m), 436 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**m.p.:** 118 °C (methylene chloride).

**Methyl 2-(iodomethyl)oxazole-4-carboxylate (152)**



Following the same procedure using methyl ester **209** (200 mg, 1.14 mmol) yielded iodide **152** (280 mg, 1.05 mmol, 92%) as pale yellow solid.

**TLC:**  $R_f$  = 0.40 ( $n$ -pentane/ethyl acetate 1:1).

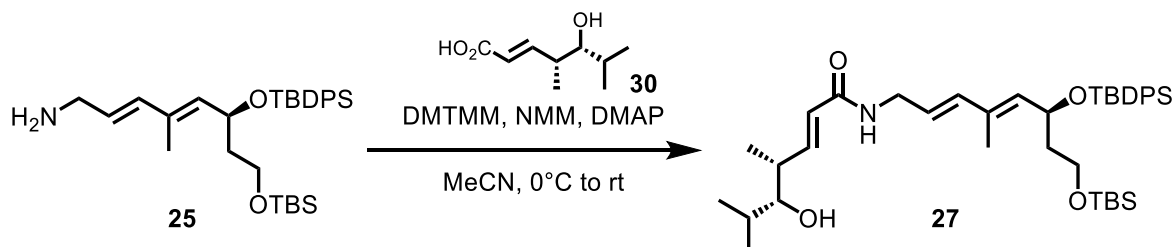
**$^1\text{H}$ -NMR:** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.22 (s, 1H,  $=\text{CH}-\text{O}$ ), 4.39 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 3.92 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 161.4 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 161.1 ( $\text{N}=\text{C}_\text{q}-\text{O}$ ), 144.0 ( $=\text{CH}-\text{O}$ ), 134.2 ( $\text{C}_\text{q}-\text{CO}_2\text{Me}$ ), 52.3 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ),  $-12.6$  ( $\text{CH}_2\text{I}$ ) ppm.

**m.p.:** 68 °C (methylene chloride).

### A.7.6 Linkage of Building Blocks A, B and C

#### A.7.6.1 Synthesis of (4*R*,5*R*,*E*)-*N*-((*S*,2*E*,4*E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylocta-2,4-dien-1-yl)-5-hydroxy-4,6-dimethylhept-2-enamide (**27**)



amine <b>25</b> [523.91]	1.00 eq.	3.78 mmol	1.98 g
acid <b>30</b> [172.22]	1.05 eq.	3.97 mmol	0.68 g
NMM [101.15, $\rho = 0.92 \text{ g/cm}^3$ ]	1.05 eq.	3.97 mmol	0.44 mL
DMTMM [276.72]	1.05 eq.	3.97 mmol	1.10 g
DMAP [122.17]			cat.

Following procedure A.7.5.16 using acid **30** and amine **25**, flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1 to 1:1) yielded amide **27** (2.29 g, 3.38 mmol, 89%) as high viscous orange oil.

**TLC:**  $R_f = 0.57$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.66\text{--}7.60$  (m, 4H, Ph-CH), 7.41-7.30 (m, 6H, Ph-CH), 6.82 (dd, 1H,  $^3J = 15.4, 7.9 \text{ Hz}$ , CH=CHC(O)N), 6.01 (d, 1H,  $^3J = 15.6 \text{ Hz}$ , NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.80 (dd, 1H,  $^3J = 15.4, ^4J = 1.0 \text{ Hz}$ , CH=CHC(O)N), 5.49-5.43 (m, 2H, HNCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.39 (d, 1H,  $^3J = 8.9 \text{ Hz}$ , =CHCHOSi), 4.68 (dt, 1H,  $^3J = 8.9, 6.5 \text{ Hz}$ , CHOSi), 4.00-3.90 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.62 (dt, 1H,  $^3J = 10.2, 6.1 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>OSi), 3.52 (dt, 1H,  $^3J = 10.2, 6.1 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>OSi), 3.27 (t, 1H,  $^3J = 5.7 \text{ Hz}$ , CHOH), 2.53-2.47 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 1.86 (sext, 1H,  $^3J = 6.5 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.75 (sext, 1H,  $^3J = 6.5 \text{ Hz}$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.63-1.58 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.24 (d, 3H,  $^4J = 1.0 \text{ Hz}$ , C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 1.09 (d, 3H,  $^3J = 6.7 \text{ Hz}$ , CHCH<sub>3</sub>), 1.03 (s, 9H, Ph<sub>2</sub>Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.93 (d, 3H,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.92 (d, 3H,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.82 (s, 9H, Me<sub>2</sub>Si<sup>*t*</sup>Bu), -0.03 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -0.04 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm. (OH was not detectable due to rapid exchange with the solvent).

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 165.4 ( $\text{C}(\text{O})\text{N}$ ), 147.5 ( $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}$ ), 137.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 135.9 (2xPh-CH), 135.9 (2xPh-CH), 135.4 ( $=\text{CHCHOSi}$ ), 134.4 (Ph- $\text{C}_q$ ), 134.2 (Ph- $\text{C}_q$ ), 132.3 ( $=\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 129.4 (Ph-CH), 129.3 (Ph-CH), 127.4 (2xPh-CH), 127.3 (2xPh-CH), 123.5 ( $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 123.2 ( $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}$ ), 79.2 ( $\text{CHOH}$ ), 67.6 ( $\text{CHOSi}$ ), 59.4 ( $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 41.5 ( $\text{NCH}_2$ ), 41.4 ( $\text{CH}_2\text{CHOSi}$ ), 39.6 ( $\text{CHCH}_3$ ), 30.8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.0 ( $\text{Ph}_2\text{Si}^t\text{Bu}$ ), 25.9 ( $\text{Me}_2\text{Si}^t\text{Bu}$ ), 19.7 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.3 ( $\text{Ph}_2\text{SiC}_q$ ), 18.1 ( $\text{Me}_2\text{SiC}_q$ ), 16.7 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 14.0 ( $\text{CHCH}_3$ ), 12.4 ( $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), -5.4 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

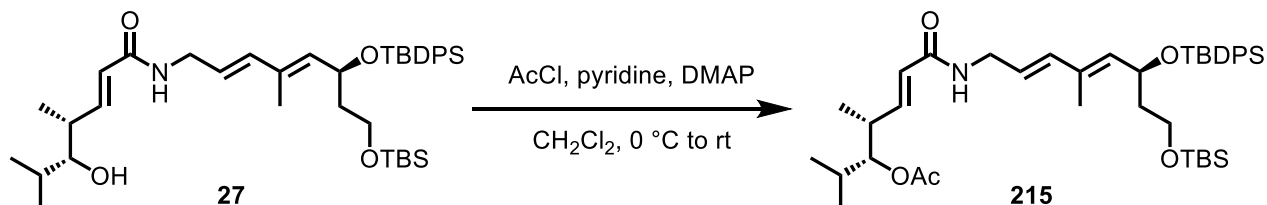
**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{40}\text{H}_{63}\text{NO}_4\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  700.4188, found 700.4184.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3295 (w), 3071 (w), 2956 (w), 2929 (m), 2857 (w), 1668 (w), 1628 (w), 1544 (w), 1468 (w), 1428 (w), 1386 (w), 1362 (w), 1339 (w), 1255 (m), 1189 (w), 1084 (s), 1025 (w), 1004 (w), 966 (w), 940 (w), 910 (w), 835 (m), 775 (m), 735 (m), 702 (s), 663 (w), 611 (m), 505 (m), 408 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ :**  $-23^\circ$  ( $c = 0.4$ , chloroform).



### A.7.6.2 Synthesis of (3*R*,4*R*,*E*)-7-(((*S*,2*E*,4*E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylocta-2,4-dien-1-yl)amino)-2,4-dimethyl-7-oxohept-5-en-3-yl acetate (**215**)



alcohol <b>27</b> [678.12]	1.00 eq.	1.68 mmol	1.14 g
AcCl [78.49, $\rho = 1.10 \text{ g/cm}^3$ ]	2.00 eq.	19.9 mmol	1.71 mL
pyridine [79.10, $\rho = 0.98 \text{ g/cm}^3$ ]	2.00 eq.	13.9 mmol	1.12 mL
DMAP [122.17]			cat.

To a solution of alcohol **27** in methylene chloride (20 mL) at 0 °C were added pyridine, acetyl chloride and catalytic amounts of 4-dimethylaminopyridine. After stirring overnight reaching room temperature, a sat. ammonium chloride solution was added and the aqueous layer extracted with methylene chloride (3x). The combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered and the volatiles removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to yield acetate **215** (1.14 g, 1.58 mmol, 94%) as pale yellow oil.

**TLC:**  $R_f = 0.82$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.66$ -7.60 (m, 4H, Ph-CH), 7.41-7.30 (m, 6H, Ph-CH), 6.71 (dd, 1H,  $^3J = 15.4, 8.2 \text{ Hz}$ , CH=CHC(O)N), 6.01 (d, 1H,  $^3J = 15.5 \text{ Hz}$ , NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.80 (dd, 1H,  $^3J = 15.4, ^4J = 1.0 \text{ Hz}$ , CH=CHC(O)N), 5.49-5.42 (m, 2H, HNCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.39 (d, 1H,  $^3J = 8.9 \text{ Hz}$ , =CHCHOSi), 4.78 (dd, 1H,  $^3J = 7.4, 4.9 \text{ Hz}$ , CHOAc), 4.69 (dt, 1H,  $^3J = 8.9, 6.4 \text{ Hz}$ , CHOSi), 3.99-3.89 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.63 (dt, 1H,  $^3J = 10.4, 6.2 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>OSi), 3.52 (dt, 1H,  $^3J = 10.4, 6.2 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>OSi), 2.65-2.58 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, OAc-CH<sub>3</sub>), 1.91-1.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOSi, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.64-1.58 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.25 (d, 3H,  $^4J = 1.0 \text{ Hz}$ , C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9H, Ph<sub>2</sub>Si<sup>*t*</sup>Bu), 1.03 (d, 3H,  $^3J = 6.7 \text{ Hz}$ , CHCH<sub>3</sub>), 0.89 (d, 3H,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.87 (d, 3H,  $^3J = 6.8 \text{ Hz}$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.82 (s, 9H, Me<sub>2</sub>Si<sup>*t*</sup>Bu), -0.03 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -0.04 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

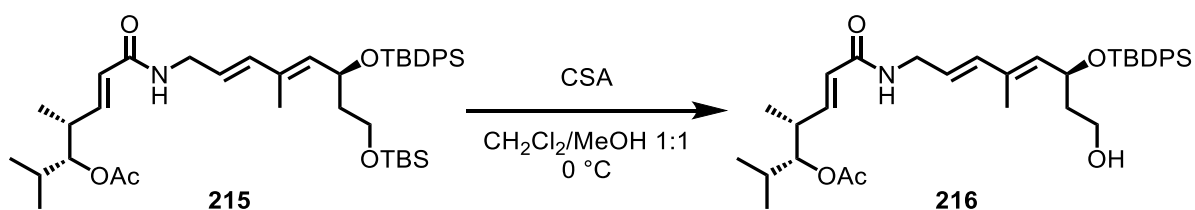
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 170.9 (OAc- $\text{C}_q$ ), 165.3 ( $\text{C}(\text{O})\text{N}$ ), 145.5 ( $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}$ ), 137.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 135.9 (2xPh-CH), 135.9 (2xPh-CH), 135.4 ( $=\text{CHCHOSi}$ ), 134.5 (Ph- $\text{C}_q$ ), 134.3 (Ph- $\text{C}_q$ ), 132.4 ( $=\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 129.5 (Ph-CH), 129.3 (Ph-CH), 127.5 (2xPh-CH), 127.3 (2xPh-CH), 123.7 ( $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 123.5 ( $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}$ ), 79.8 ( $\text{CHOAc}$ ), 67.7 ( $\text{CHOSi}$ ), 59.4 ( $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 41.5 ( $\text{NCH}_2$ ), 41.4 ( $\text{CH}_2\text{CHOSi}$ ), 38.4 ( $\text{CHCH}_3$ ), 29.8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.0 ( $\text{Ph}_2\text{Si}^t\text{Bu}$ ), 25.9 ( $\text{Me}_2\text{Si}^t\text{Bu}$ ), 20.9 (OAc- $\text{CH}_3$ ), 19.7 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.3 ( $\text{Ph}_2\text{SiC}_q$ ), 18.1 ( $\text{Me}_2\text{SiC}_q$ ), 16.4 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 15.3 ( $\text{CHCH}_3$ ), 12.4 ( $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), -5.4 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{42}\text{H}_{65}\text{NO}_5\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  742.4293, found 742.4290.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3277 (w), 3071 (w), 3049 (w), 2957 (w), 2930 (s), 2857 (w), 1741 (m), 1670 (w), 1630 (m), 1546 (w), 1468 (w), 1428 (w), 1372 (w), 1342 (w), 1238 (s), 1188 (w), 1106 (s), 1022 (w), 965 (w), 940 (w), 897 (w), 836 (m), 776 (m), 740 (w), 704 (s), 612 (w), 508 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ :**  $-40^\circ$  ( $c = 0.4$ , chloroform).

#### A.7.6.3 Synthesis of (3*R*,4*R*,*E*)-7-(((*S*,2*E*,4*E*)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-8-hydroxy-4-methylocta-2,4-dien-1-yl)amino)-2,4-dimethyl-7-oxohept-5-en-3-yl acetate (**216**)



silyl ether **215** [720.15]

1.00 eq. 439  $\mu\text{mol}$  316 mg

CSA [232.29]

0.20 eq. 88  $\mu\text{mol}$  20 mg

To a solution of silyl ether **215** in a 1:1 mixture of methylene chloride/methanol (6 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon was added camphorsulfonic acid. After 45 min, sat. sodium bicarbonate solution was added and the mixture stirred at room temperature for 15 min. The aqueous layer was extracted with methylene chloride (3x), the combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered and the volatiles removed *in vacuo*. The residue was purified by

flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1 to 1:1) to yield alcohol **216** (160 mg, 264  $\mu$ mol, 60%) as pale yellow oil and starting material **215** (57 mg, 79  $\mu$ mol, 18%).

**TLC:**  $R_f$  = 0.32 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.69-7.61 (m, 4H, Ph-CH), 7.44-7.32 (m, 6H, Ph-CH), 6.71 (dd, 1H,  $^3J$  = 15.4, 8.2 Hz, CH=CHC(O)N), 6.02 (d, 1H,  $^3J$  = 15.3 Hz, NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.80 (dd, 1H,  $^3J$  = 15.4,  $^4J$  = 1.0 Hz, CH=CHC(O)N), 5.51-5.46 (m, 3H, HNCH<sub>2</sub>CH=CH, =CHCHOSi), 4.77 (dd, 1H,  $^3J$  = 7.4, 5.0 Hz, CH<sub>2</sub>OH), 4.71 (dt, 1H,  $^3J$  = 8.7, 6.0 Hz, CHOSi), 4.01-3.90 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.78-3.73 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.66-3.59 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 2.65-2.58 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 2.07 (s, 3H, OAc-CH<sub>3</sub>), 1.91-1.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOSi, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.64-1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOSi, OH), 1.25 (d, 3H,  $^4J$  = 1.0 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9H, Ph<sub>2</sub>Si<sup>*i*</sup>Bu), 1.03 (d, 3H,  $^3J$  = 6.8 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0.88 (d, 3H,  $^3J$  = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.87 (d, 3H,  $^3J$  = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

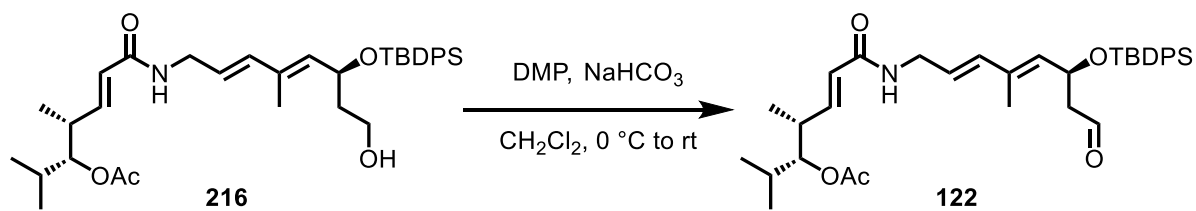
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 171.0 (OAc-C<sub>q</sub>), 165.4 (C(O)N), 145.6 (CH=CHC(O)N), 136.5 (NCH<sub>2</sub>CH=CH), 135.9 (2xPh-CH), 135.8 (2xPh-CH), 134.5 (=CHCHOSi), 133.7 (2xPh-C<sub>q</sub>), 132.5 (=C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 129.8 (Ph-CH), 129.6 (Ph-CH), 127.6 (2xPh-CH), 127.4 (2xPh-CH), 124.1 (NCH<sub>2</sub>CH=), 123.6 (CH=CHC(O)N), 79.7 (CHOAc), 69.3 (CHOSi), 59.8 (CH<sub>2</sub>OH), 41.5 (NCH<sub>2</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>CHOSi), 38.3 (CHCH<sub>3</sub>), 29.8 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.9 (Ph<sub>2</sub>Si<sup>*i*</sup>Bu), 20.9 (OAc-CH<sub>3</sub>), 19.7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.2 (Ph<sub>2</sub>SiC<sub>q</sub>), 16.4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 15.2 (CHCH<sub>3</sub>), 12.4 (C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>51</sub>NO<sub>5</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 628.3420, found 628.3424.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3299 (w), 3071 (w), 2963 (w), 2932 (w), 2858 (w), 1736 (w), 1670 (w), 1630 (w), 1543 (w), 1466 (w), 1427 (w), 1372 (w), 1342 (w), 1239 (m), 1106 (w), 1049 (w), 1019 (s), 965 (w), 908 (m), 860 (w), 819 (w), 801 (m), 731 (s), 702 (m), 647 (w), 611 (m), 505 (m) cm<sup>-1</sup>.

**$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ :**  $-55^\circ$  ( $c$  = 0.4, chloroform).

#### A.7.6.4 Synthesis of (3*R*,4*R*,*E*)-7-(((*S*,2*E*,4*E*)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methyl-8-oxoocta-2,4-dien-1-yl)amino)-2,4-dimethyl-7-oxohept-5-en-3-yl acetate (**122**)



alcohol <b>216</b> [720.15]	1.00 eq.	363 $\mu$ mol	220 mg
DMP [424.14]	1.30 eq.	472 $\mu$ mol	200 mg
NaHCO <sub>3</sub> [84.01]	3.00 eq.	88 $\mu$ mol	22 mg

To a solution of alcohol **216** in methylene chloride (10 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon were added solid sodium bicarbonate and *Dess-Martin*-periodinane. The suspension was stirred for 1 h, after which sat. solutions of sodium bicarbonate and sodium thiosulfate were added. After stirring at room temperature for 20 min, the aqueous layer was extracted with methylene chloride (3x). The combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered and the solvents removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to yield aldehyde **122** (210 mg, 348  $\mu$ mol, 96%) as pale yellow semi-solid.

**TLC:**  $R_f$  = 0.56 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.72 (t, 1H,  $^3J$  = 2.5 Hz, CHO), 7.65-7.60 (m, 4H, Ph-CH), 7.44-7.32 (m, 6H, Ph-CH), 6.71 (dd, 1H,  $^3J$  = 15.4, 8.1 Hz, CH=CHC(O)N), 6.02 (d, 1H,  $^3J$  = 15.5 Hz, NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.80 (dd, 1H,  $^3J$  = 15.4,  $^4J$  = 1.0 Hz, CH=CHC(O)N), 5.56-5.45 (m, 3H, HNCH<sub>2</sub>CH=CHC<sub>q</sub>=CH), 4.95 (dt, 1H,  $^3J$  = 9.0, 5.7 Hz, CHOSi), 4.77 (dd, 1H,  $^3J$  = 7.2, 5.0 Hz, CHOAc), 4.01-3.89 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.65-2.58 (m, 2H, CHCH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CHOSi), 2.50 (ddd, 1H,  $^4J$  = 15.5,  $^3J$  = 5.7, 2.7 Hz, CH<sub>2</sub>CHOSi), 2.07 (s, 3H, OAc-CH<sub>3</sub>), 1.91-1.84 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.29 (d, 3H,  $^4J$  = 1.0 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 1.04-1.02 (m, 12H, CHCH<sub>3</sub>, Ph<sub>2</sub>Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.88 (d, 3H,  $^3J$  = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.87 (d, 3H,  $^3J$  = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 201.1 (CHO), 171.0 (OAc-C<sub>q</sub>), 165.4 (C(O)N), 145.7 (CH=CHC(O)N), 136.1 (NCH<sub>2</sub>CH=CH), 135.9 (2xPh-CH), 135.8 (2xPh-CH), 133.6 (Ph-C<sub>q</sub>), 133.5 (Ph-C<sub>q</sub>), 133.2 (=CHCHOSi), 133.1

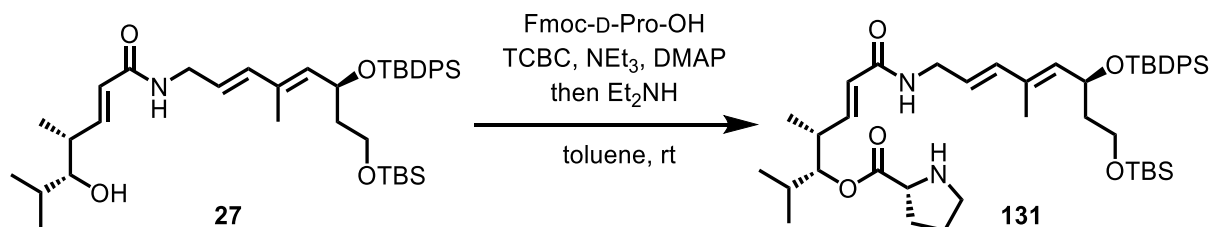
(=C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 129.9 (Ph-CH), 129.7 (Ph-CH), 127.7 (2xPh-CH), 127.5 (2xPh-CH), 125.0 (NCH<sub>2</sub>CH=), 123.6 (CH=CHC(O)N), 79.8 (CHOAc), 66.4 (CHOSi), 51.7 (CH<sub>2</sub>CHO), 41.4 (NCH<sub>2</sub>), 38.4 (CHCH<sub>3</sub>), 29.8 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26.9 (Ph<sub>2</sub>Si<sup>*t*</sup>Bu), 20.9 (OAc-CH<sub>3</sub>), 19.7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.2 (Ph<sub>2</sub>SiC<sub>q</sub>), 16.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 15.2 (CHCH<sub>3</sub>), 12.4 (C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>36</sub>H<sub>49</sub>NO<sub>5</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 626.3272, found 626.3279.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3292 (w), 3071 (w), 2964 (m), 2933 (w), 2858 (w), 2724 (w), 1727 (s), 1670 (m), 1630 (w), 1540 (w), 1468 (w), 1428 (w), 1371 (w), 1342 (w), 1238 (s), 1159 (w), 1108 (m), 1064 (w), 1021 (w), 965 (m), 911 (w), 862 (w), 822 (w), 738 (m), 704 (s), 646 (w), 611 (w), 506 (m), 489 (w) cm<sup>-1</sup>.

**[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** -25° (c = 0.4, chloroform).

#### A.7.6.5 Synthesis of (3*R*,4*R*,*E*)-7-(((*S*,2*E*,4*E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylocta-2,4-dien-1-yl)amino)-2,4-dimethyl-7-oxohept-5-en-3-yl D-prolinate (**131**)



alcohol <b>27</b> [678.12]	1.00 eq.	295 $\mu$ mol	200 mg
Fmoc-D-Pro-OH [337.38]	1.50 eq.	442 $\mu$ mol	149 mg
TCBC [243.90, $\rho$ = 1.56 g/cm <sup>3</sup> ]	2.25 eq.	664 $\mu$ mol	104 $\mu$ L
NEt <sub>3</sub> [101.19, $\rho$ = 0.73 g/cm <sup>3</sup> ]	2.25 eq.	664 $\mu$ mol	116 $\mu$ L
DMAP [122.17]	2.25 eq.	664 $\mu$ mol	81 mg

To a suspension of Fmoc-D-proline in toluene (6 mL) at room temperature under an atmosphere of argon were added triethylamine and 2,4,6-trichloro benzoyl chloride. After 10 min a solution of alcohol **27** and 4-dimethylaminopyridine in toluene (6 mL) was added dropwise. The resulting suspension was stirred for 1 h after which diethylamine (3 mL) was added. After 3 h the mixture was filtered through a pad of celite (ethyl acetate) and the volatiles were removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (ethyl acetate to ethyl

acetate/methanol 10:1) to yield rotamers of amine **131** (2:1, 190 mg, 245  $\mu$ mol, 83%) as orange oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.06 (ethyl acetate).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.66-7.61 (m, 4H, Ph-CH), 7.41-7.30 (m, 6H, Ph-CH), 6.70 (dd, 1H,  $^3J$  = 15.4, 7.8 Hz, CH=CHC(O)N), 6.01 (d, 1H,  $^3J$  = 15.6 Hz, NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.81\*\* (dd, 1H,  $^3J$  = 15.4,  $^4J$  = 1.1 Hz, CH=CHC(O)N), 5.80\* (dd, 1H,  $^3J$  = 15.4,  $^4J$  = 1.1 Hz, CH=CHC(O)N), 5.54-5.42 (m, 2H, HNCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.39 (d, 1H,  $^3J$  = 8.9 Hz, =CHCHOSi), 4.82 (dd, 1H,  $^3J$  = 6.7, 5.5 Hz, CHOC(O)), 4.69 (dt, 1H,  $^3J$  = 8.8, 6.4 Hz, CHOSi), 3.99-3.89 (m, 2H, C(O)NHCH<sub>2</sub>), 3.80-3.76 (m, 1H, CHCO<sub>2</sub>), 3.62 (dt, 1H,  $^3J$  = 10.2, 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>OSi), 3.52 (dt, 1H,  $^3J$  = 10.2, 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>OSi), 3.11-3.05 (m, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 2.94-2.88 (m, 1H, NHCH<sub>2</sub>), 2.69-2.62 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 2.19-2.10 (m, 2H, HNCHCH<sub>2</sub>), 1.94-1.82 (m, 3H, NCHCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CHOSi, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.82-1.80 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.64-1.57 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.25 (d, 3H,  $^4J$  = 0.9 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 1.05-1.03 (s, 12H, CHCH<sub>3</sub>, Ph<sub>2</sub>Si<sup>*i*</sup>Bu), 0.90-0.87 (m, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.82 (s, 9H, Me<sub>2</sub>Si<sup>*i*</sup>Bu), -0.03 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -0.04 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

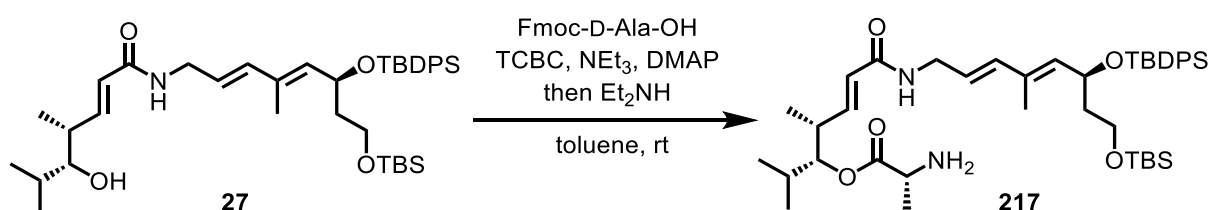
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 175.2\* (CO<sub>2</sub>), 175.2\*\* (CO<sub>2</sub>), 165.3\* (C(O)N), 165.3\*\* (C(O)N), 145.3\* (CH=CHC(O)N), 145.1\*\* (CH=CHC(O)N), 137.0 (NCH<sub>2</sub>CH=CH), 135.9 (2xPh-CH), 135.9 (2xPh-CH), 135.5\* (=CHCHOSi), 135.4\*\* (=CHCHOSi), 134.5 (Ph-C<sub>q</sub>), 134.2 (Ph-C<sub>q</sub>), 132.4\*\* (=C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 132.3\* (=C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 129.4 (Ph-CH), 129.3 (Ph-CH), 127.5 (2xPh-CH), 127.3 (2xPh-CH), 124.0\*\* (NCH<sub>2</sub>CH=), 123.9\* (NCH<sub>2</sub>CH=), 123.6\*\* (CH=CHC(O)N), 123.5\* (CH=CHC(O)N), 80.4 (CHOC(O)), 67.7 (CHOSi), 60.0\*\* (CHCO<sub>2</sub>), 60.0\* (CHCO<sub>2</sub>), 59.4 (CH<sub>2</sub>OSi), 46.9\* (HNCH<sub>2</sub>), 46.9\*\* (HNCH<sub>2</sub>), 41.5 (C(O)NHCH<sub>2</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>CHOSi), 38.4\*\* (CHCH<sub>3</sub>), 38.2\* (CHCH<sub>3</sub>), 30.5 (NCHCH<sub>2</sub>), 29.8 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.0 (Ph<sub>2</sub>Si<sup>*i*</sup>Bu), 25.9 (Me<sub>2</sub>Si<sup>*i*</sup>Bu), 25.5 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 19.8\*\* (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.6\* (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.3 (Ph<sub>2</sub>SiC<sub>q</sub>), 18.1 (Me<sub>2</sub>SiC<sub>q</sub>), 16.8\* (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16.3\*\* (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 15.4 (CHCH<sub>3</sub>), 12.4 (C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), -5.4 (2xSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>45</sub>H<sub>70</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 775.4896, found 775.4914.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3284 (w), 3070 (w), 3048 (w), 2957 (w), 2931 (m), 2857 (w), 1732 (m), 1670 (w), 1630 (w), 1545 (w), 1468 (w), 1428 (w), 1387 (w), 1362 (w), 1338 (w), 1254 (m), 1207 (w), 1104 (s), 1026 (w), 1003 (w), 965 (w), 939 (w), 910 (w), 836 (m), 776 (m), 735 (m), 703 (s), 611 (w), 507 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ :**  $-26^{\circ}$  ( $c = 0.6$ , chloroform).

#### A.7.6.6 Synthesis of (3*R*,4*R*,*E*)-7-(((*S*,2*E*,4*E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylocta-2,4-dien-1-yl)amino)-2,4-dimethyl-7-oxohept-5-en-3-yl D-alaninate (**217**)



alcohol <b>27</b> [678.12]	1.00 eq.	147 $\mu\text{mol}$	100 mg
Fmoc-D-Ala-OH [311.34]	1.50 eq.	221 $\mu\text{mol}$	69 mg
TCBC [243.90, $\rho = 1.56 \text{ g/cm}^3$ ]	2.25 eq.	332 $\mu\text{mol}$	52 $\mu\text{L}$
$\text{NEt}_3$ [101.19, $\rho = 0.73 \text{ g/cm}^3$ ]	2.25 eq.	332 $\mu\text{mol}$	58 $\mu\text{L}$
DMAP [122.17]	2.25 eq.	332 $\mu\text{mol}$	41 mg

Following procedure A.7.6.5 using alcohol **27** and Fmoc-D-alanine, flash chromatography (ethyl acetate to ethyl acetate/methanol 10:1) yielded amine **217** (95 mg, 127  $\mu\text{mol}$ , 86%) as pale yellow oil.

**TLC:**  $R_f = 0.09$  (ethyl acetate).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.66\text{--}7.60$  (m, 4H, Ph-CH), 7.40–7.30 (m, 6H, Ph-CH), 6.70 (dd, 1H,  $^3J = 15.5, 8.0 \text{ Hz}$ , CH=CHC(O)N), 6.01 (d, 1H,  $^3J = 15.6 \text{ Hz}$ , NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.80 (dd, 1H,  $^3J = 15.4, ^4J = 1.1 \text{ Hz}$ , CH=CHC(O)N), 5.47–5.42 (m, 2H, HNCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.39 (d, 1H,  $^3J = 8.9 \text{ Hz}$ , =CHCHOSi), 4.81 (dd, 1H,  $^3J = 7.2, 5.2 \text{ Hz}$ , CHOC(O)), 4.69 (dt, 1H,  $^3J = 8.8, 6.4 \text{ Hz}$ , CHOSi), 3.99–3.89 (m, 2H, C(O)NHCH<sub>2</sub>), 3.62 (dt, 1H,  $^3J = 10.3, 6.1 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>OSi), 3.57 (q, 1H,  $^3J = 7.0 \text{ Hz}$ , NH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>), 3.51 (dt, 1H,  $^3J = 10.3, 6.1 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>OSi), 2.69–2.62 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 1.94–1.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOSi, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.64–1.57 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.35 (d, 3H,

$^3J = 7.0$  Hz,  $\text{NH}_2\text{CHCH}_3$ ), 1.24 (d, 3H,  $^4J = 0.9$  Hz,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 1.05-1.03 (m, 12H,  $\text{CHCH}_3$ ,  $\text{Ph}_2\text{Si}^i\text{Bu}$ ), 0.88 (d, 3H,  $^3J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.88 (d, 3H,  $^3J = 6.9$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.82 (s, 9H,  $\text{Me}_2\text{Si}^i\text{Bu}$ ),  $-0.04$  (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ),  $-0.04$  (s, 3H,  $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 176.4$  ( $\text{CO}_2$ ), 165.2 ( $\text{C}(\text{O})\text{N}$ ), 145.3 ( $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}$ ), 137.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 135.9 (2xPh-CH), 135.9 (2xPh-CH), 135.5 ( $=\text{CHCHOSi}$ ), 134.4 (Ph- $\text{C}_q$ ), 134.2 (Ph- $\text{C}_q$ ), 132.3 ( $=\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 129.5 (Ph-CH), 129.4 (Ph-CH), 127.5 (2xPh-CH), 127.3 (2xPh-CH), 123.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 123.5 ( $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}$ ), 80.2 ( $\text{CHOC}(\text{O})$ ), 67.6 ( $\text{CHOSi}$ ), 59.4 ( $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 50.2 ( $\text{CHNH}_2$ ), 41.5 ( $\text{NCH}_2$ ), 41.4 ( $\text{CH}_2\text{CHOSi}$ ), 38.4 ( $\text{CHCH}_3$ ), 29.8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.0 ( $\text{Ph}_2\text{Si}^i\text{Bu}$ ), 25.9 ( $\text{Me}_2\text{Si}^i\text{Bu}$ ), 20.9 ( $\text{NH}_2\text{CHCH}_3$ ), 19.6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.3 (Ph $_2\text{SiC}_q$ ), 18.1 ( $\text{Me}_2\text{SiC}_q$ ), 16.6 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 15.0 ( $\text{CHCH}_3$ ), 12.4 ( $\text{C}_q\text{CH}_3$ ),  $-5.4$  (2x $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

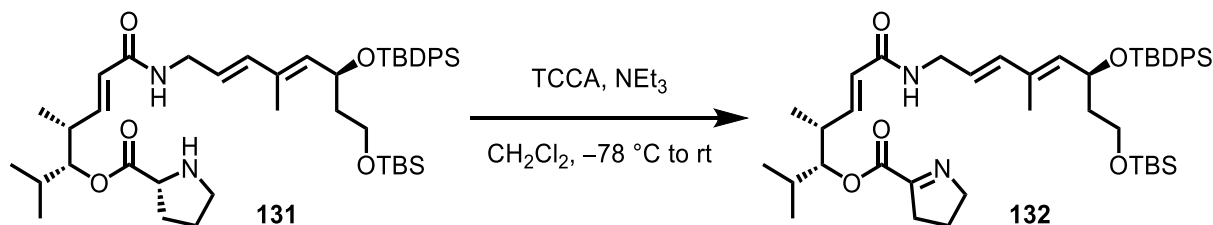
**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{43}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}_2\text{H}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  749.4740, found 749.4768.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3280 (w), 3071 (w), 2958 (w), 2930 (m), 2857 (w), 1723 (m), 1670 (w), 1631 (w), 1545 (w), 1467 (w), 1427 (w), 1387 (w), 1340 (w), 1255 (m), 1187 (w), 1133 (w), 1104 (s), 1087 (w), 1025 (w), 964 (w), 942 (w), 836 (m), 776 (m), 736 (m), 703 (s), 611 (w), 507 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ :**  $-62^\circ$  ( $c = 0.3$ , chloroform).



**A.7.6.7 Synthesis of (3*R*,4*R*,*E*)-7-(((*S*,2*E*,4*E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylocta-2,4-dien-1-yl)amino)-2,4-dimethyl-7-oxohept-5-en-3-yl 3,4-dihydro-2*H*-pyrrole-5-carboxylate (**132**)**



amine <b>131</b> [775.23]	1.00 eq.	322 $\mu\text{mol}$	250 mg
TCCA [232.41]	0.37 eq.	119 $\mu\text{mol}$	28 mg
NEt <sub>3</sub> [101.19, $\rho = 0.73 \text{ g/cm}^3$ ]	2.00 eq.	645 $\mu\text{mol}$	88 $\mu\text{L}$

To a solution of amine **131** in methylene chloride (6 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  under an atmosphere of argon was added trichloroisocyanuric acid in one portion. After 30 min triethylamine was added dropwise and the mixture was stirred overnight reaching room temperature. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to yield imine **132** (219 mg, 283  $\mu\text{mol}$ , 88%) as pale yellow oil.

Alternatively, to a solution of amine **131** (47 mg, 61  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) in methylene chloride (2 mL) at  $0^\circ\text{C}$  under an atmosphere of argon was added iodosyl benzene (15 mg, 67  $\mu\text{mol}$ , 1.10 eq.). After 1 h the volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to yield imine **132** (20 mg, 26  $\mu\text{mol}$ , 43%) as pale yellow oil.

**TLC:**  $R_f = 0.23$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.66\text{--}7.61$  (m, 4H, Ph-CH), 7.41–7.30 (m, 6H, Ph-CH), 6.72 (dd, 1H,  $^3J = 15.4, 8.2 \text{ Hz}$ , CH=CHC(O)N), 6.01 (d, 1H,  $^3J = 15.6 \text{ Hz}$ , NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.83 (dd, 1H,  $^3J = 15.4, ^4J = 1.1 \text{ Hz}$ , CH=CHC(O)N), 5.48–5.42 (m, 2H, HNCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.39 (d, 1H,  $^3J = 9.0 \text{ Hz}$ , =CHCHOSi), 4.96 (dd, 1H,  $^3J = 7.4, 4.9 \text{ Hz}$ , CHOC(O)), 4.69 (dt, 1H,  $^3J = 8.9, 6.4 \text{ Hz}$ , CHOSi), 4.11 (tt, 2H,  $^3J = 7.5, ^4J = 2.5 \text{ Hz}$ , =NCH<sub>2</sub>), 3.97–3.90 (m, 2H, C(O)NHCH<sub>2</sub>), 3.62 (dt, 1H,  $^3J = 10.3, 6.1 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>OSi), 3.52 (dt, 1H,  $^3J = 10.2, 6.1 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>OSi), 2.84–2.80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>=N), 2.77–2.70 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 2.02–1.95 (m, 3H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.90–1.83 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.63–1.58 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.25 (d, 3H,

$^4J = 1.0$  Hz,  $C_qCH_3$ ), 1.08 (d, 3H,  $^3J = 6.8$  Hz,  $CHCH_3$ ), 1.03 (s, 9H,  $Ph_2Si^tBu$ ), 0.94 (d, 3H,  $^3J = 6.6$  Hz,  $CH(CH_3)_2$ ), 0.92 (d, 3H,  $^3J = 6.6$  Hz,  $CH(CH_3)_2$ ), 0.82 (s, 9H,  $Me_2Si^tBu$ ),  $-0.03$  (s, 3H,  $Si(CH_3)_2$ ),  $-0.04$  (s, 3H,  $Si(CH_3)_2$ ) ppm.

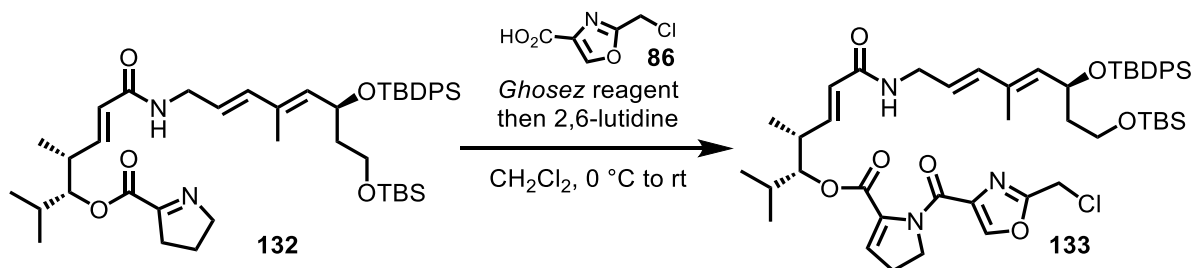
**$^{13}C$ -NMR:** (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 168.3$  ( $C_q=N$ ), 165.3 ( $C(O)N$ ), 162.8 ( $CO_2$ ), 145.0 ( $CH=CHC(O)N$ ), 137.0 ( $NCH_2CH=CH$ ), 135.9 (2xPh-CH), 135.9 (2xPh-CH), 135.4 ( $=CHCHOSi$ ), 134.5 (Ph- $C_q$ ), 134.3 (Ph- $C_q$ ), 132.3 ( $=C_qCH_3$ ), 129.5 (Ph-CH), 129.3 (Ph-CH), 127.5 (2xPh-CH), 127.3 (2xPh-CH), 124.1 ( $NCH_2CH=$ ), 123.5 ( $CH=CHC(O)N$ ), 81.6 ( $CHOC(O)$ ), 67.7 ( $CHOSi$ ), 62.6 ( $=NCH_2$ ), 59.4 ( $CH_2OSi$ ), 41.6 ( $C(O)NHCH_2$ ), 41.5 ( $CH_2CHOSi$ ), 38.4 ( $CHCH_3$ ), 35.7 ( $CH_2C_q=N$ ), 30.0 ( $CH(CH_3)_2$ ), 27.1 ( $Ph_2Si^tBu$ ), 25.9 ( $Me_2Si^tBu$ ), 22.1 ( $NCH_2CH_2$ ), 19.7 ( $CH(CH_3)_2$ ), 19.3 ( $Ph_2SiC_q$ ), 18.1 ( $Me_2SiC_q$ ), 16.6 ( $CH(CH_3)_2$ ), 15.5 ( $CHCH_3$ ), 12.4 ( $C_qCH_3$ ),  $-5.4$  ( $Si(CH_3)_2$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $C_{45}H_{68}N_2O_5Si_2Na$   $[M+Na]^+$  795.4559, found 795.4563.

**FT-IR:**  $\nu_{max}$ (film): 3286 (w), 3071 (w), 2957 (w), 2930 (m), 2857 (w), 2239 (w), 1722 (w), 1671 (w), 1631 (w), 1541 (w), 1468 (w), 1428 (w), 1387 (w), 1337 (w), 1254 (m), 1207 (w), 1098 (s), 1025 (w), 1005 (w), 966 (w), 939 (w), 909 (m), 835 (m), 776 (m), 731 (m), 702 (s), 647 (w), 611 (m), 506 (m)  $cm^{-1}$ .

**$[\alpha]^{20}_D$ :**  $-43^\circ$  ( $c = 0.4$ , chloroform).

**A.7.6.8 Synthesis of (3*R*,4*R*,*E*)-7-(((*S*,2*E*,4*E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylocta-2,4-dien-1-yl)amino)-2,4-dimethyl-7-oxohept-5-en-3-yl 1-(2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxylate (**133**)**



imine <b>132</b> [165.52]	1.00 eq.	246 $\mu\text{mol}$	190 mg
oxazole acid <b>86</b> [161.54]	1.40 eq.	344 $\mu\text{mol}$	55 mg
GHOSEZ-reagent [133.62, $\rho = 1.01 \text{ g/cm}^3$ ]	1.50 eq.	369 $\mu\text{mol}$	49 $\mu\text{L}$
2,6-lutidine [107.15, $\rho = 0.93 \text{ g/cm}^3$ ]	2.00 eq.	492 $\mu\text{mol}$	57 $\mu\text{L}$

To a suspension of oxazole acid **86** in methylene chloride (2 mL) at room temperature under an atmosphere of argon was added GHOSEZ-reagent and the mixture was stirred for 2 h. This solution was added to imine **132** and 2,6-lutidine in methylene chloride (5 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon. After stirring overnight reaching room temperature, the volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1 to 1:1) to yield CAB-building block **133** (180 mg, 196  $\mu\text{mol}$ , 80%) as pale yellow oil.

In order to circumvent contamination by degradation product of GHOSEZ-reagent for analytical purposes, the acid chloride **88** can be synthesized analogously to A.7.15, yielding ABC-building block **133** in yields of 60% in small scale.

**TLC:**  $R_f = 0.38$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 8.16$  (s, 1H, =CH-O), 7.66-7.59 (m, 4H, Ph-CH), 7.41-7.28 (m, 6H, Ph-CH), 6.69 (dd, 1H,  $^3J = 15.8, 7.7 \text{ Hz}$ , CH=CHC(O)N), 6.41 (bs, 1H, NH), 6.20 (t, 1H,  $^3J = 2.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_q=\text{CHCH}_2$ ), 6.01 (d, 1H,  $^3J = 15.6 \text{ Hz}$ , NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.90 (dd, 1H,  $^3J = 15.8, ^4J = 0.8 \text{ Hz}$ , CH=CHC(O)N), 5.49 (dt, 1H,  $^3J = 15.6, 6.2 \text{ Hz}$ , NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.39 (d, 1H,  $^3J = 8.9 \text{ Hz}$ , =CHCHOSi), 4.96 (t, 1H,  $^3J = 6.0 \text{ Hz}$ , CHOC(O)), 4.67 (dt, 1H,  $^3J = 8.9, 6.4 \text{ Hz}$ , CHOSi), 4.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.41-4.31 (m, 2H,  $\text{C}_q\text{NCH}_2$ ),

4.03 (dt, 1H,  $^3J = 15.6, 6.2$  Hz, C(O)NHCH<sub>2</sub>), 3.87 (dt, 1H,  $^3J = 15.6, 6.2$  Hz, C(O)NHCH<sub>2</sub>), 3.61 (dt, 1H,  $^3J = 10.2, 6.2$  Hz, CH<sub>2</sub>OSi), 3.51 (dt, 1H,  $^3J = 10.2, 6.2$  Hz, CH<sub>2</sub>OSi), 2.84-2.66 (m, 3H, C<sub>q</sub>=CHCH<sub>2</sub>, CHCH<sub>3</sub>), 1.96 (sext, 1H,  $^3J = 6.7$  Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.86 (sext, 1H,  $^3J = 6.7$  Hz, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.63-1.57 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.24 (d, 3H,  $^4J = 0.9$  Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 1.12 (d, 3H,  $^3J = 6.9$  Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.03 (s, 9H, Ph<sub>2</sub>Si<sup>*i*</sup>Bu), 0.96 (d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.94 (d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.81 (s, 9H, Me<sub>2</sub>Si<sup>*i*</sup>Bu), –0.04 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), –0.05 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

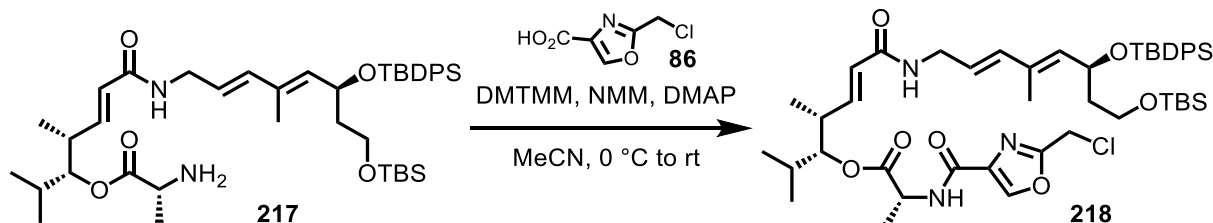
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 166.3$  (C(O)NH), 160.9 (CO<sub>2</sub>), 159.3 (C<sub>q</sub>-C(O)N), 158.5 (N=C<sub>q</sub>-O), 145.1 (CH=CHC(O)N), 144.2 (=CH-O), 137.2 (C<sub>q</sub>-C(O)N), 137.1 (NCH<sub>2</sub>CH=CH), 136.2 (C<sub>q</sub>-CO<sub>2</sub>), 135.8 (4xPh-CH), 135.2 (=CHCHOSi), 134.4 (Ph-C<sub>q</sub>), 134.2 (Ph-C<sub>q</sub>), 132.4 (=C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 129.4 (Ph-CH), 129.3 (Ph-CH), 127.4 (2xPh-CH), 127.3 (2xPh-CH), 124.5 (C<sub>q</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 124.1 (NCH<sub>2</sub>CH=), 123.5 (CH=CHC(O)N), 80.8 (CHOC(O)), 67.6 (CHOSi), 59.4 (CH<sub>2</sub>OSi), 50.8 (C<sub>q</sub>NCH<sub>2</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>CHOSi), 41.4 (C(O)NHCH<sub>2</sub>), 38.0 (CHCH<sub>3</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>Cl), 30.1 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.7 (C<sub>q</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 27.0 (Ph<sub>2</sub>Si<sup>*i*</sup>Bu), 25.9 (Me<sub>2</sub>Si<sup>*i*</sup>Bu), 19.4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.3 (Ph<sub>2</sub>SiC<sub>q</sub>), 18.1 (Me<sub>2</sub>SiC<sub>q</sub>), 17.7 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.3 (CHCH<sub>3</sub>), 12.4 (C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), –5.4 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>50</sub>H<sub>70</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>Si<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 938.4333, found 938.4376.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3304 (w), 3071 (w), 2957 (w), 2930 (m), 2857 (w), 1732 (m), 1669 (w), 1625 (m), 1577 (w), 1539 (w), 1468 (w), 1425 (m), 1412 (w), 1389 (w), 1321 (w), 1256 (m), 1217 (w), 1180 (w), 1160 (w), 1106 (s), 1057 (w), 1026 (w), 1005 (w), 966 (w), 940 (w), 910 (w), 885 (w), 836 (m), 776 (m), 734 (m), 704 (s), 657 (w), 611 (w), 507 (m) cm<sup>–1</sup>.

**[ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** –29° (c = 0.4, chloroform).

**A.7.6.9 Synthesis of (3*R*,4*R*,*E*)-7-(((*S*,2*E*,4*E*)-8-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methylocta-2,4-dien-1-yl)amino)-2,4-dimethyl-7-oxohept-5-en-3-yl (2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-D-alaninate (**218**)**



amine <b>217</b> [749.20]	1.00 eq.	112 $\mu$ mol	84 mg
oxazole acid <b>86</b> [161.54]	1.50 eq.	168 $\mu$ mol	27 mg
NMM [101.15, $\rho = 0.92$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.50 eq.	168 $\mu$ mol	18 $\mu$ L
DMTMM [276.72]	1.50 eq.	168 $\mu$ mol	47 mg
DMAP [122.17]			cat.

Following procedure A.7.5.15 using amine **217** and oxazole acid **86**, flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1) yielded amide **218** (65 mg, 73  $\mu$ mol, 65%) as pale yellow oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.50 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.18 (s, 1H, =CH-O), 7.66-7.64 (m, 2H, Ph-CH), 7.62-7.60 (m, 2H, Ph-CH), 7.44-7.29 (m, 6H, Ph-CH), 6.69 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.4, 8.0 Hz, CH=CHC(O)N), 6.02 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.6 Hz, NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.80 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.4, <sup>4</sup>*J* = 1.0 Hz, CH=CHC(O)N), 5.61 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 5.6 Hz, C(O)NHCH<sub>2</sub>), 5.46 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.6, 6.4 Hz, NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.39 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz, =CHCHOSi), 4.84 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.6, 5.7 Hz, CHOC(O)), 4.70-4.66 (m, 2H, CHOSi, CHNH), 4.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.00-3.89 (m, 2H, C(O)NHCH<sub>2</sub>), 3.62 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 10.1, 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>OSi), 3.51 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 10.1, 6.1 Hz, CH<sub>2</sub>OSi), 2.70-2.64 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 1.94-1.89 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.88-1.81 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.61-1.57 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.53 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 7.2 Hz, NHCHCH<sub>3</sub>), 1.24 (d, 3H, <sup>4</sup>*J* = 1.1 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 1.05-1.03 (m, 12H, CHCH<sub>3</sub>, Ph<sub>2</sub>Si<sup>*i*</sup>Bu), 0.90 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.89 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.82 (s, 9H, Me<sub>2</sub>Si<sup>*i*</sup>Bu), -0.04 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -0.05 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm. (CHNH was not detectable due to rapid exchange with the solvent).

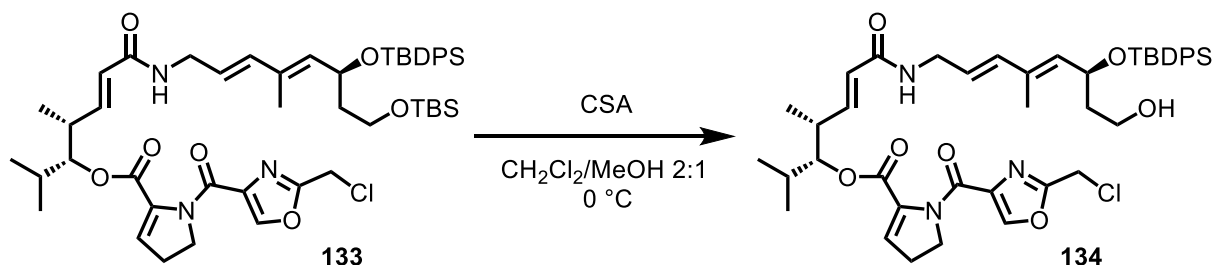
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 172.2 ( $\text{CO}_2$ ), 165.2 ( $=\text{CHC}(\text{O})\text{N}$ ), 159.5 ( $\text{C}_q\text{-C}(\text{O})\text{N}$ ), 158.9 ( $\text{N}=\text{C}_q\text{-O}$ ), 145.0 ( $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}$ ), 142.4 ( $=\text{CH-O}$ ), 137.0 ( $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 136.4 ( $\text{C}_q\text{-C}(\text{O})\text{N}$ ), 135.9 (2xPh-CH), 135.9 (2xPh-CH), 135.4 ( $=\text{CHCHOSi}$ ), 134.4 (Ph- $\text{C}_q$ ), 134.2 (Ph- $\text{C}_q$ ), 132.3 ( $=\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 129.4 (Ph-CH), 129.3 (Ph-CH), 127.4 (2xPh-CH), 127.3 (2xPh-CH), 124.1 ( $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 123.6 ( $\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})\text{N}$ ), 81.3 ( $\text{CHOC}(\text{O})$ ), 67.6 ( $\text{CHOSi}$ ), 59.4 ( $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 48.0 ( $\text{CHNH}$ ), 41.6 ( $\text{NCH}_2$ ), 41.4 ( $\text{CH}_2\text{CHOSi}$ ), 38.0 ( $\text{CHCH}_3$ ), 35.3 ( $\text{CH}_2\text{Cl}$ ), 29.8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 27.0 ( $\text{Ph}_2\text{Si}^i\text{Bu}$ ), 25.9 ( $\text{Me}_2\text{Si}^i\text{Bu}$ ), 20.9 ( $\text{NHCHCH}_3$ ), 19.5 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.3 ( $\text{Ph}_2\text{SiC}_q$ ), 18.5 ( $\text{NHCHCH}_3$ ), 18.1 ( $\text{Me}_2\text{SiC}_q$ ), 16.8 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 14.7 ( $\text{CHCH}_3$ ), 12.4 ( $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), -5.4 ( $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{48}\text{H}_{70}\text{ClN}_3\text{O}_7\text{Si}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  914.4333, found 914.4377.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3303 (w), 3071 (w), 3047 (w), 2957 (w), 2931 (m), 2885 (w), 2857 (w), 1739 (m), 1670 (m), 1631 (w), 1595 (w), 1512 (w), 1468 (w), 1428 (w), 1386 (w), 1363 (w), 1333 (w), 1255 (m), 1210 (w), 1184 (w), 1133 (w), 1106 (s), 997 (w), 965 (w), 910 (w), 837 (m), 775 (m), 736 (m), 704 (s), 655 (w), 612 (w), 508 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ :**  $-55^\circ$  ( $c = 0.3$ , chloroform).

**A.7.6.10 Synthesis of (3*R*,4*R*,*E*)-7-(((*S*,2*E*,4*E*)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-8-hydroxy-4-methylocta-2,4-dien-1-yl)amino)-2,4-dimethyl-7-oxohept-5-en-3-yl 1-(2-(chloro-methyl)-oxazole-4-carbonyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxylate (**134**)**



silyl ether **133** [916.74]

1.00 eq. 196 μmol 180 mg

CSA [232.29]

0.20 eq. 39 μmol 9 mg

Following procedure A.7.6.3 using silyl ether **133**, flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1 to ethyl acetate) yielded alcohol **134** (100 mg, 125 μmol, 63%) and starting material **133** (25 mg, 27 μmol, 14%) as pale yellow oils.

**TLC:**  $R_f$  = 0.57 (ethyl acetate).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.15 (s, 1H, =CH-O), 7.68-7.67 (m, 2H, Ph-CH), 7.62-7.61 (m, 2H, Ph-CH), 7.44-7.31 (m, 6H, Ph-CH), 6.68 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.8, 7.6 Hz, CH=CHC(O)N), 6.48 (bs, 1H, NH), 6.19 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 2.9 Hz, C<sub>q</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 6.03 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.6 Hz, NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.91 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.8 Hz, CH=CHC(O)N), 5.54-5.49 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH=CH, =CHCHOSi), 4.93 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 6.8, 5.3 Hz, CHOC(O)), 4.70 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.5, 5.7 Hz, CHOSi), 4.57 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.41-4.31 (m, 2H, C<sub>q</sub>NCH<sub>2</sub>), 4.03 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.8, 6.1 Hz, C(O)NHCH<sub>2</sub>), 3.87 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.6, 6.1 Hz, C(O)NHCH<sub>2</sub>), 3.77-3.71 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.64-3.58 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 2.83-2.77 (m, 1H, C<sub>q</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 2.75-2.68 (m, 2H, CHCH<sub>3</sub>, C<sub>q</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 2.00-1.94 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.88 (bs, 1H, OH), 1.81-1.71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.24 (d, 3H, <sup>4</sup>*J* = 0.8 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 1.12 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 6.9 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.04 (s, 9H, Ph<sub>2</sub>Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.96 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.94 (d, 3H, <sup>3</sup>*J* = 6.7 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 166.4 (C(O)NH), 160.9 (CO<sub>2</sub>), 159.3 (C<sub>q</sub>-C(O)N), 158.5 (N=C<sub>q</sub>-O), 144.2 (CH=CHC(O)N, =CH-O), 137.2 (C<sub>q</sub>-C(O)N), 135.9

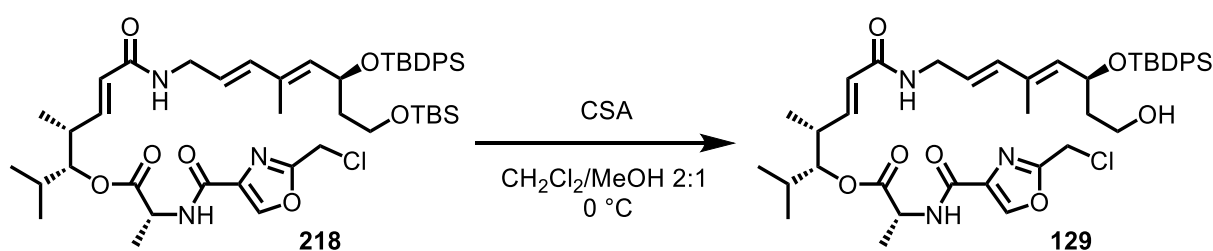
(2xPh-CH), 135.8 (2xPh-CH), 135.8 (NCH<sub>2</sub>CH=CH), 134.3 (=CHCHOSi), 133.8 (Ph-C<sub>q</sub>), 133.8 (Ph-C<sub>q</sub>), 132.6 (=C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 129.8 (Ph-CH), 129.6 (Ph-CH), 127.7 (2xPh-CH), 127.4 (2xPh-CH), 125.1 (C<sub>q</sub>=CHCH<sub>2</sub>), NCH<sub>2</sub>CH=), 124.4 (CH=CHC(O)N), 80.9 (CHOC(O)), 69.2 (CHOSi), 59.8 (CH<sub>2</sub>OH), 50.8 (C<sub>q</sub>NCH<sub>2</sub>), 41.4 (C(O)NHCH<sub>2</sub>), 40.1 (CH<sub>2</sub>CHOSi), 38.0 (CHCH<sub>3</sub>), 35.5 (CH<sub>2</sub>Cl), 30.1 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 29.7 (C<sub>q</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 27.0 (Ph<sub>2</sub>Si<sup>*t*</sup>Bu), 19.4 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.2 (Ph<sub>2</sub>SiC<sub>q</sub>), 17.9 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.2 (CHCH<sub>3</sub>), 12.5 (C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 824.3479, found 824.3484.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3309 (w), 3071 (w), 2962 (w), 2932 (m), 2857 (w), 1731 (m), 1669 (w), 1623 (m), 1577 (w), 1540 (w), 1468 (w), 1425 (m), 1371 (w), 1319 (w), 1278 (w), 1260 (w), 1239 (w), 1217 (w), 1180 (w), 1160 (w), 1108 (m), 1053 (w), 1025 (w), 994 (w), 967 (w), 940 (w), 909 (m), 886 (w), 821 (w), 803 (w), 777 (w), 732 (s), 703 (m), 649 (w), 610 (w), 506 (m) cm<sup>-1</sup>.

**$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ :** -48° (c = 1.0, chloroform).

#### A.7.6.11 Synthesis of (3*R*,4*R*,*E*)-7-(((*S*,2*E*,4*E*)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-8-hydroxy-4-methylocta-2,4-dien-1-yl)amino)-2,4-dimethyl-7-oxohept-5-en-3-yl (2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-D-alaninate (**129**)



silyl ether **218** [892.72]

1.00 eq. 51 μmol 50 mg

CSA [232.29]

0.20 eq. 10 μmol 2 mg

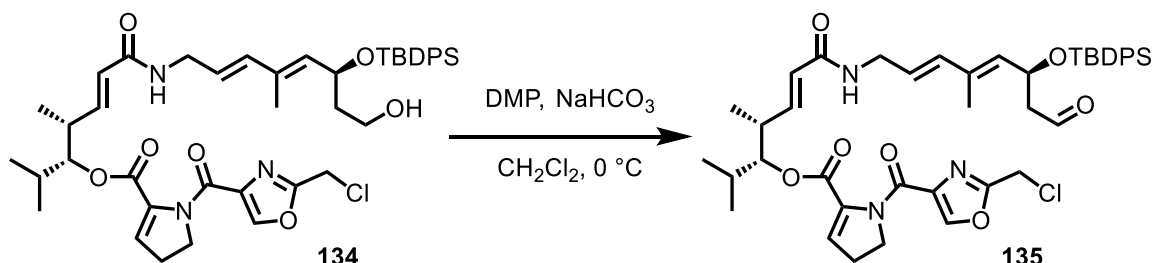
Following procedure A.7.6.3 using silyl ether **218**, flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1 to ethyl acetate) yielded alcohol **129** (20 mg, 26 μmol, 50%) and starting material **218** (20 mg, 22 μmol, 44%) as pale yellow oils.

**TLC:**  $R_f$  = 0.11 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).



- <sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.18 (s, 1H, =CH-O), 7.69-7.66 (m, 2H, Ph-CH), 7.63-7.61 (m, 2H, Ph-CH), 7.43-7.31 (m, 6H, Ph-CH), 6.69 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 15.5, 7.9 Hz, CH=CHC(O)N), 6.03 (d, 1H, <sup>3</sup>J = 15.6 Hz, NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.80 (dd, 1H, <sup>3</sup>J = 15.5, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, CH=CHC(O)N), 5.61 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 5.7 Hz, C(O)NHCH<sub>2</sub>), 5.52-5.46 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH=CH, =CHCHOSi), 4.84 (t, 1H, <sup>3</sup>J = 6.1 Hz, CHOC(O)), 4.76-4.68 (m, 2H, CHOSi, CHNH), 4.59 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.00-3.89 (m, 2H, C(O)NHCH<sub>2</sub>), 3.78-3.71 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 3.63-3.60 (m, 1H, CH<sub>2</sub>OH), 2.71-2.64 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 1.95-1.89 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.87-1.86 (m, 1H, OH), 1.81-1.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CHOSi), 1.53 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.2 Hz, NHCHCH<sub>3</sub>), 1.26 (d, 3H, <sup>4</sup>J = 0.9 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 1.05-1.03 (m, 12H, CHCH<sub>3</sub>, Ph<sub>2</sub>Si<sup>*i*</sup>Bu), 0.91 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm. (CHNH was not detectable due to rapid exchange with the solvent).
- <sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.2 (CO<sub>2</sub>), 165.3 (=CHC(O)N), 159.5 (C<sub>q</sub>-C(O)N), 159.0 (N=C<sub>q</sub>-O), 145.0 (CH=CHC(O)N), 142.4 (=CH-O), 136.5 (NCH<sub>2</sub>CH=CH), 136.4 (C<sub>q</sub>-C(O)N), 135.9 (2xPh-CH), 135.9 (2xPh-CH), 134.5 (=CHCHOSi), 133.8 (2xPh-C<sub>q</sub>), 132.5 (=C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 129.8 (Ph-CH), 129.6 (Ph-CH), 127.7 (2xPh-CH), 127.4 (2xPh-CH), 124.2 (NCH<sub>2</sub>CH=), 124.1 (CH=CHC(O)N), 81.3 (CHOC(O)), 69.2 (CHOSi), 59.8 (CH<sub>2</sub>OH), 48.1 (CHNH), 41.5 (NCH<sub>2</sub>), 40.1 (CH<sub>2</sub>CHOSi), 38.0 (CHCH<sub>3</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>Cl), 29.8 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 27.0 (Ph<sub>2</sub>Si<sup>*i*</sup>Bu), 20.9 (NHCHCH<sub>3</sub>), 19.5 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.2 (Ph<sub>2</sub>SiC<sub>q</sub>), 16.9 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 14.6 (CHCH<sub>3</sub>), 12.5 (C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.
- HRMS (ESI):** *m/z* calcd. for C<sub>42</sub>H<sub>56</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 801.3497, found 801.3497.
- FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3301 (w), 3071 (w), 2963 (w), 2932 (m), 2857 (w), 2245 (w), 1739 (m), 1668 (m), 1632 (w), 1595 (w), 1513 (m), 1456 (w), 1428 (w), 1386 (w), 1333 (w), 1263 (w), 1211 (w), 1184 (w), 1156 (w), 1133 (w), 1108 (s), 1051 (w), 996 (w), 965 (w), 909 (m), 842 (w), 821 (w), 733 (s), 704 (m), 650 (w), 611 (w), 507 (m) cm<sup>-1</sup>.
- [ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** -43° (c = 0.6, chloroform).

**A.7.6.12 Synthesis of (3*R*,4*R*,*E*)-7-(((*S*,2*E*,4*E*)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methyl-8-oxoocta-2,4-dien-1-yl)amino)-2,4-dimethyl-7-oxohept-5-en-3-yl 1-(2-(chloromethyl)oxazole-4-carbonyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxylate (**135**)**



alcohol <b>134</b> [802.48]	1.00 eq.	66 $\mu$ mol	53 mg
DMP [424.14]	1.30 eq.	86 $\mu$ mol	36 mg
NaHCO <sub>3</sub> [84.01]	3.00 eq.	132 $\mu$ mol	11 mg

Following procedure A.7.6.4 using alcohol **134** stirring for 2 h at 0 °C, flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) yielded aldehyde **135** (50 mg, 62  $\mu$ mol, 95%) as pale yellow oil.

Alternatively, alcohol **134** (44 mg, 55  $\mu$ mol, 1.00 eq.) was stirred in dimethylsulfoxide (1 mL) with 2-iodobenzoic acid (31 mg, 110  $\mu$ mol, 2.00 eq.) at room temperature under an atmosphere of argon overnight. After addition of methylene chloride and water, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x) and the combined extracts were washed with sodium bicarbonate solution, dried (sodium sulfate) and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography to yield aldehyde **135** (34 mg, 34  $\mu$ mol, 62%) as pale yellow oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.20 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.71 (t, 1H,  $^3J$  = 2.8 Hz, CHO), 8.13 (s, 1H, =CH-O), 7.64-7.63 (m, 2H, Ph-CH), 7.61-7.59 (m, 2H, Ph-CH), 7.42-7.31 (m, 6H, Ph-CH), 6.68 (dd, 1H,  $^3J$  = 15.9, 7.6 Hz, CH=CHC(O)N), 6.55 (bs, 1H, NH), 6.19 (t, 1H,  $^3J$  = 2.8 Hz, C<sub>q</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 6.02 (d, 1H,  $^3J$  = 15.7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.91 (dd, 1H,  $^3J$  = 15.8,  $^4J$  = 0.8 Hz, CH=CHC(O)N), 5.55 (dt, 1H,  $^3J$  = 15.7, 6.1 Hz, NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.51 (d, 1H,  $^3J$  = 8.9 Hz, =CHCHOSi), 4.95-4.91 (m, 2H, CHOC(O), CHOSi), 4.58 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Cl), 4.41-4.31 (m, 2H, C<sub>q</sub>NCH<sub>2</sub>), 4.05 (dt, 1H,  $^3J$  = 15.7, 5.4 Hz, C(O)NHCH<sub>2</sub>), 3.87 (dt, 1H,  $^3J$  = 15.7, 5.4 Hz, C(O)NHCH<sub>2</sub>), 2.85-2.77 (m, 1H,

$C_q=CHCH_2$ ), 2.75-2.67 (m, 2H,  $CHCH_3$ ,  $C_q=CHCH_2$ ), 2.59 (ddd, 1H,  $^2J=15.7$ ,  $^3J=6.2$ , 2.8 Hz,  $CH_2CHO$ ), 2.50 (ddd, 1H,  $^2J=15.7$ ,  $^3J=6.2$ , 2.8 Hz,  $CH_2CHO$ ), 1.97 (sext, 1H,  $^2J=6.8$  Hz,  $CH(CH_3)_2$ ), 1.26 (d, 3H,  $^4J=1.0$  Hz,  $C_qCH_3$ ), 1.11 (d, 3H,  $^3J=6.9$  Hz,  $CHCH_3$ ), 1.02 (s, 9H,  $Ph_2Si^iBu$ ), 0.96 (d, 3H,  $^3J=6.7$  Hz,  $CH(CH_3)_2$ ), 0.94 (d, 3H,  $^3J=6.7$  Hz,  $CH(CH_3)_2$ ) ppm.

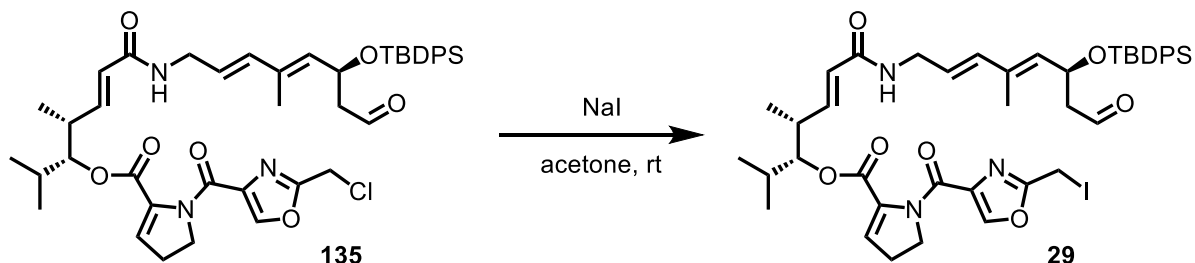
**$^{13}C$ -NMR:** (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 201.3 (CHO), 166.4 (C(O)NH), 160.9 (CO<sub>2</sub>), 159.3 ( $C_q-C(O)N$ ), 158.5 (N= $C_q-O$ ), 145.1 (CH=CHC(O)N), 144.2 (=CH-O), 137.1 ( $C_q-C(O)N$ ), 137.1 ( $C_q=CHCH_2$ ), 135.8 (2xPh-CH), 135.8 (2xPh-CH), 135.3 (NCH<sub>2</sub>CH=CH), 133.5 (Ph- $C_q$ ), 133.4 (Ph- $C_q$ ), 133.2 (=C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 132.9 (=CHCHOSi), 129.8 (Ph-CH), 129.7 (Ph-CH), 127.7 (2xPh-CH), 127.5 (2xPh-CH), 125.9 (NCH<sub>2</sub>CH=), 124.3 (CH=CHC(O)N), 124.2 ( $C_q=CHCH_2$ ), 80.8 (CHOC(O)), 66.4 (CHOSi), 51.6 ( $CH_2CHO$ ), 50.8 ( $C_qNCH_2$ ), 41.3 (C(O)NHCH<sub>2</sub>), 37.9 ( $CHCH_3$ ), 35.4 ( $CH_2Cl$ ), 30.1 ( $CH(CH_3)_2$ ), 29.7 ( $C_q=CHCH_2$ ), 26.9 ( $Ph_2Si^iBu$ ), 19.3 ( $CH(CH_3)_2$ ), 19.2 ( $Ph_2SiC_q$ ), 17.9 ( $CH(CH_3)_2$ ), 14.0 ( $CHCH_3$ ), 12.5 ( $C_qCH_3$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $C_{44}H_{54}ClN_3O_7SiH$   $[M+H]^+$  801.3532, found 801.3532.

**FT-IR:**  $\nu_{max}$ (film): 3306 (w), 2963 (w), 2932 (w), 2857 (w), 1725 (m), 1669 (w), 1622 (m), 1577 (w), 1537 (w), 1468 (w), 1412 (m), 1367 (w), 1318 (w), 1278 (w), 1258 (w), 1238 (w), 1217 (w), 1179 (w), 1159 (w), 1109 (m), 1057 (w), 1027 (w), 991 (w), 968 (w), 940 (w), 910 (m), 885 (w), 821 (w), 776 (w), 731 (s), 703 (m), 649 (w), 609 (w), 506 (m)  $cm^{-1}$ .

**$[\alpha]^{20}_D$ :**  $-53^\circ$  (c = 0.4, chloroform).

**A.7.6.13 Synthesis of (3*R*,4*R*,*E*)-7-(((*S*,2*E*,4*E*)-6-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-4-methyl-8-oxoocta-2,4-dien-1-yl)amino)-2,4-dimethyl-7-oxohept-5-en-3-yl 1-(2-(iodomethyl)-oxazole-4-carbonyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrrole-2-carboxylate (**29**)**



chloride **135** [800.47]

1.00 eq.      50  $\mu$ mol      40 mg

NaI [149.89]

1.50 eq.      75 mmol      11 mg

Following FINKELSTEIN-procedure A.7.5.19 using chloride **135** and sodium iodide, yielded after flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) iodide **29** (44 mg, 49  $\mu$ mol, 99%) as pale yellow oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.20 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 9.71 (t, 1H,  $^3J$  = 2.7 Hz, CHO), 8.09 (s, 1H, =CH-O), 7.64-7.62 (m, 2H, Ph-CH), 7.61-7.59 (m, 2H, Ph-CH), 7.42-7.31 (m, 6H, Ph-CH), 6.68 (dd, 1H,  $^3J$  = 15.9, 7.6 Hz, CH=CHC(O)N), 6.59 (bs, 1H, NH), 6.18 (t, 1H,  $^3J$  = 2.8 Hz, C<sub>q</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 6.02 (d, 1H,  $^3J$  = 15.7 Hz, NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.91 (dd, 1H,  $^3J$  = 15.9,  $^4J$  = 1.08 Hz, CH=CHC(O)N), 5.55 (dt, 1H,  $^3J$  = 15.7, 6.2 Hz, NCH<sub>2</sub>CH=CH), 5.52 (d, 1H,  $^3J$  = 8.9 Hz, =CHCHOSi), 4.96-4.92 (m, 2H, CHOC(O), CHOSi), 4.39-4.29 (m, 2H, C<sub>q</sub>NCH<sub>2</sub>), 4.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>I), 4.05 (dt, 1H,  $^3J$  = 15.6, 5.4 Hz, C(O)NHCH<sub>2</sub>), 3.87 (dt, 1H,  $^3J$  = 15.6, 5.4 Hz, C(O)NHCH<sub>2</sub>), 2.85-2.77 (m, 1H, C<sub>q</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 2.75-2.67 (m, 2H, CHCH<sub>3</sub>, C<sub>q</sub>=CHCH<sub>2</sub>), 2.59 (ddd, 1H,  $^2J$  = 15.7,  $^3J$  = 6.2, 2.7 Hz, CH<sub>2</sub>CHO), 2.50 (ddd, 1H,  $^2J$  = 15.7,  $^3J$  = 6.2, 2.7 Hz, CH<sub>2</sub>CHO), 1.97 (sext, 1H,  $^2J$  = 6.8 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.26 (d, 3H,  $^4J$  = 1.1 Hz, C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 1.11 (d, 3H,  $^3J$  = 6.9 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.02 (s, 9H, Ph<sub>2</sub>Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.96 (d, 3H,  $^3J$  = 6.7 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.94 (d, 3H,  $^3J$  = 6.7 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

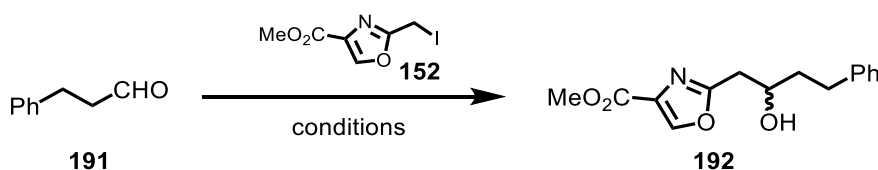
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 201.4 (CHO), 166.5 (C(O)NH), 160.9 ( $\text{CO}_2$ ), 160.0 ( $\text{C}_q\text{-C(O)N}$ ), 159.4 ( $\text{N}=\text{C}_q\text{-O}$ ), 144.5 ( $\text{CH}=\text{CHC(O)N}$ ), 144.2 ( $=\text{CH-O}$ ), 137.4 ( $\text{C}_q\text{-C(O)N}$ ), 137.1 ( $\text{C}_q=\text{CHCH}_2$ ), 135.8 (2xPh-CH), 135.8 (2xPh-CH), 135.3 ( $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 133.5 (Ph- $\text{C}_q$ ), 133.4 (Ph- $\text{C}_q$ ), 133.3 ( $=\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 132.9 ( $=\text{CHCHOSi}$ ), 129.8 (Ph-CH), 129.7 (Ph-CH), 127.7 (2xPh-CH), 127.5 (2xPh-CH), 125.9 ( $\text{NCH}_2\text{CH}=\text{CH}$ ), 124.3 ( $\text{CH}=\text{CHC(O)N}$ ), 124.2 ( $\text{C}_q=\text{CHCH}_2$ ), 80.8 ( $\text{CHOC(O)}$ ), 66.4 ( $\text{CHOSi}$ ), 51.7 ( $\text{CH}_2\text{CHO}$ ), 50.7 ( $\text{C}_q\text{NCH}_2$ ), 41.3 ( $\text{C(O)NHCH}_2$ ), 37.9 ( $\text{CHCH}_3$ ), 30.1 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 29.8 ( $\text{C}_q=\text{CHCH}_2$ ), 26.9 ( $\text{Ph}_2\text{Si}^t\text{Bu}$ ), 19.3 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.2 ( $\text{Ph}_2\text{SiC}_q$ ), 17.9 ( $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 14.2 ( $\text{CHCH}_3$ ), 12.5 ( $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), -11.9 ( $\text{CH}_2\text{I}$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{CN}_3\text{O}_7\text{SiH}$   $[\text{M}+\text{H}-\text{I}]^+$  766.3882, found 766.3901.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film):  $\nu$ : 3309 (w), 2962 (m), 2930 (w), 2856 (w), 1726 (s), 1669 (w), 1623 (m), 1571 (w), 1538 (w), 1467 (w), 1410 (m), 1369 (w), 1317 (w), 1260 (m), 1241 (w), 1217 (w), 1160 (w), 1107 (s), 1057 (w), 1025 (w), 968 (w), 942 (w), 883 (w), 803 (m), 743 (s), 703 (s), 665 (w), 610 (w), 505 (m), 488 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ :**  $-86^\circ$  ( $c = 0.4$ , chloroform).

#### A.7.6.14 Synthesis of Methyl 2-(2-hydroxy-4-phenylbutyl)oxazole-4-carboxylate (**192**)



aldehyde **191** [134.18,  $\rho = 1.01 \text{ g/cm}^3$ ]

1.00 eq. 104  $\mu\text{mol}$  14  $\mu\text{L}$

iodide [267.02]

1.00 eq. 104  $\mu\text{mol}$  28 mg

**Procedure for the  $\text{SmI}_2$ -mediated Barbier reaction:** To a solution of aldehyde **191** and iodide **152** in degassed benzene (2 mL) at  $0^\circ\text{C}$  under an atmosphere of argon was added a suspension of samarium diiodide in degassed tetrahydropyran (0.2 M, 2.08 mL, 416  $\mu\text{mol}$ , 4.00 eq.) dropwise. After stirring for 1 h reaching room temperature, air was bubbled through the suspension via syringe. A sat. ROCHELLE-salt solution was added, the aqueous layer extracted with ethyl acetate (3x) and the combined extracts were dried (sodium sulfate) and filtered. The solvents were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash

chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to yield alcohol **192** (19 mg, 68  $\mu$ mol, 65%) as colourless oil.

**Typical procedure for the stoichiometric NHTK-reaction:** To a suspension of chromium(II) chloride (51 mg, 417  $\mu$ mol, 4.00 eq.), lithium chloride (9 mg, 200  $\mu$ mol, 2.00 eq.) and catalytic amounts of nickel(II) chloride in degassed dimethoxyethane (1 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon was added a solution of aldehyde **191** and iodide **152** in degassed dimethoxyethane (1 mL) dropwise under the protection of light. After stirring for 1 h reaching room temperature, the suspension was re-cooled to 0 °C and ethyl acetate was added. A solution of sodium serinate (1 M) was added carefully and the resulting mixture was stirred for 30 min at room temperature. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered and the solvents removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography to yield alcohol **192** (23 mg, 83  $\mu$ mol, 80%).

**Typical procedure for the catalytic NHTK-reaction:** To chromium(II) chloride (4 mg, 31  $\mu$ mol, 0.30 eq.), lithium chloride (9 mg, 200  $\mu$ mol, 2.00 eq.), BBBPy (9 mg, 34  $\mu$ mol, 0.33 eq.) and catalytic amounts of CoPc was added degassed dimethoxyethane (1 mL) under an atmosphere of argon at room temperature. After stirring for 1 h, manganese powder (12 mg, 209  $\mu$ mol, 2.00 eq.) and zirconocene dichloride (61 mg, 209  $\mu$ mol, 2.00 eq.) were added. At 0 °C, a solution of aldehyde **191** and iodide **152** in degassed dimethoxyethane (1 mL) were added dropwise under the protection of light. The mixture was stirred reaching room temperature overnight. Work up matches the stoichiometric procedure described above to yield alcohol **192** (24 mg, 88  $\mu$ mol, 85%).

**TLC:**  $R_f$  = 0.17 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 8.16 (s, 1H, =CH-O), 7.31-7.26 (2H, Ph-CH), 7.24-7.16 (m, 3H, Ph-CH), 4.22-4.12 (m, 1H, CHOH), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.03-2.68 (m, 5H, Ph-CH<sub>2</sub>, =C-CH<sub>2</sub>, OH), 1.98-1.78 (m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 163.7 (CO<sub>2</sub>Me), 161.5 (N=C<sub>q</sub>-O), 143.9 (Ph-C<sub>q</sub>), 141.5 (=CH-O), 133.2 (C<sub>q</sub>-CO<sub>2</sub>Me), 128.5 (2xPh-CH), 128.4 (2xPh-CH), 126.0 (Ph-CH), 68.2 (CHOH), 52.1 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 38.3 Ph-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 35.9 (=C-CH<sub>2</sub>), 31.8 (Ph-CH<sub>2</sub>) ppm.

## **Teil B**

### **Synthese biologischer Synthons**





## B.1 Einleitung

### B.1.1 Diversifizierung von Naturstoffen

*“The synthetic chemist who is developing a useful drug has two objectives: to make it more efficiently, and to synthesize, by minor structural alterations, analogues which may have more useful properties. I wish to examine here the question whether the chemist can, in principle, manipulate the processes of production of antibiotics by fungi with the same objectives in view.” - A. J. BIRCH<sup>[92]</sup>*

Im Jahre 1963 war dieser Gedanke BIRCHS noch reine Vision. Heute, etwa 60 Jahre später ist es möglich die Werkzeuge der chemischen Synthese und Biosynthese-Manipulation so zu verbinden, dass neuartige, bioaktive Naturstoffe als mögliche Wirkstoffe synthetisierbar sind. Die hohen Anforderungen an Wirkstoffe bezogen auf Löslichkeit, Bioverfügbarkeit, Exposition und metabolische Stabilität werden von den natürlichen Analoga oft nicht erfüllt, wodurch eine Weiterentwicklung erforderlich ist.<sup>[93]</sup> Dies führte zur Entwicklung einiger Diversifizierungsmethoden von hoch komplexen Naturstoffen oder sekundären Metaboliten, welche eine schnelle Aufstellung von Bibliotheken bioaktiver Verbindungen ermöglichen (Abbildung 9).<sup>[93]</sup>

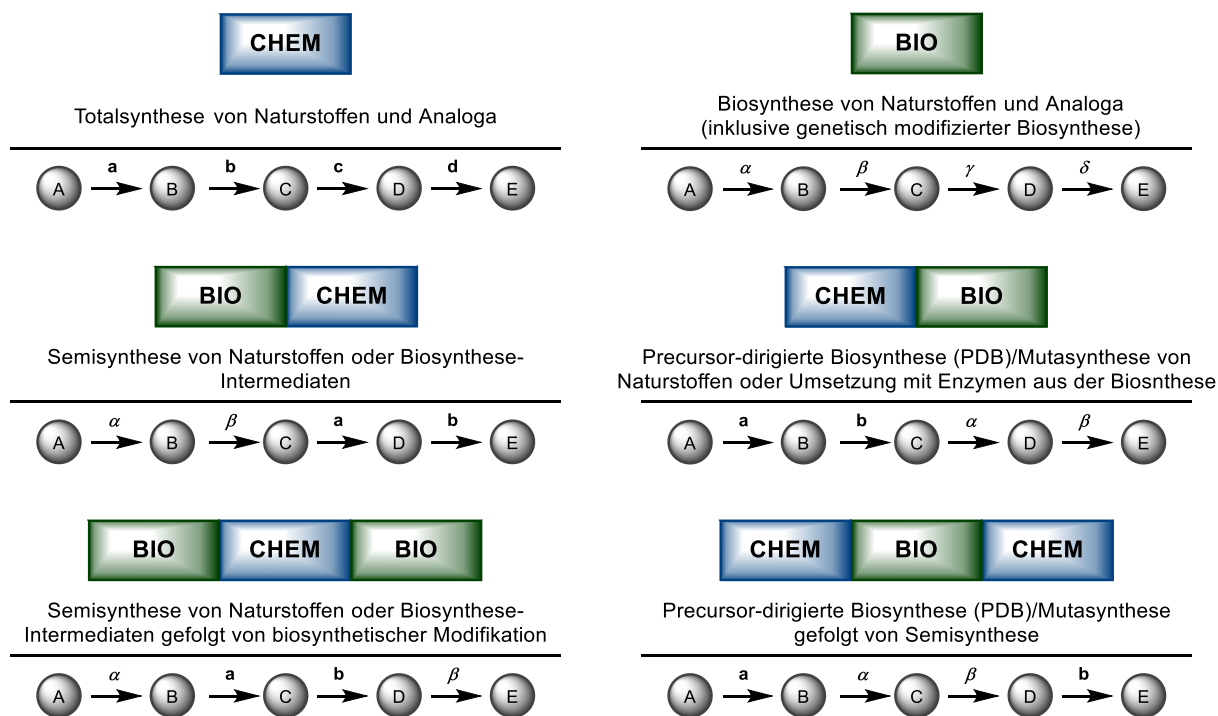


Abbildung 9: Auswahl an Klassifizierungen „totalsynthetischer Zugänge“ für Naturstoff-Analoga und Bibliotheken durch chemische und biologische Methoden und deren Kombinationen. a-d = chemische Reagenzien oder Katalysatoren; α-β = Enzyme; A = Edukt; B-D = synthetische und/oder biosynthetische Intermediate; E = Naturstoff oder Analogon.<sup>[6]</sup>

Die gezeigten (Hybrid-)Konzepte setzen sich aus (partiell) chemischer Synthese (CHEM) und (partieller) Biosynthese (BIO) zusammen (Abbildung 9). Dabei sind Voraussetzungen für die Anwendbarkeit solcher hybriden totalsynthetischen Zugänge zu Naturstoff-Analoga zu setzen: (i) Der Naturstoff sollte eine hohe Bioaktivität besitzen oder alternativ als gutes Modell zur Untersuchung von Lösungsstrategien zwischen Synthesechemie und biologischer Synthese dienen. (ii) Die Komplexität des Naturstoffs sollte so hoch sein, dass ein CHEM/BIO-Ansatz der Totalsynthese, bezogen auf eine schnelle Darstellung, deutlich überlegen ist. (iii) Durch Fermentation oder Umsetzung mit Enzymen muss in jedem Fall genügend Material des Metabolits zur weiteren Funktionalisierung erhalten werden.<sup>[93,94]</sup>

Das älteste Konzept ist wohl der BIO-CHEM Ansatz, bei dem ein aus Fermentation gewonnener Naturstoff durch Semisynthese weiter funktionalisiert wird (Abbildung 9). Als Beispiel lässt sich hier das zuvor behandelte Antibiotikum Synercid<sup>®</sup> nennen (Abschnitt A.1.1). Durch Fermentation lässt sich das Gemisch aus Pristinamycin II<sub>A</sub>/I<sub>A</sub> (**13/16**) erhalten, wobei die anschließende Einführung eines Sulfonylamin- bzw. Chinuclidinthiol-Restes semisynthetisches Dalfopristin (**14**) bzw. Quinupristin (**17**) ergeben. Wird ein solches semisynthetisches Produkt weiterhin in enzymatischer Biotransformation umgesetzt, wird nach BIO-CHEM-BIO der lineare Biosyntheseweg imitiert.<sup>[6]</sup>

Als Hauptziel der genetischen Manipulation von Biosynthesewegen (BIO) dient die Polyketidsynthase (PKS, Abbildung 9). Eine elegante Studie zur genetischen Manipulation der Geldanamycin (**218**) PKS (GdmPKS) der Firma Kosan Biosciences, Inc. zeigt das Potential dieser Methode.<sup>[95]</sup> Das Polyketid-Makrolactam Antibiotikum Geldanamycin (**218**) dient als Leitstruktur für die Entwicklung von Krebsmedikamenten, welche das Chaperon Hsp90 inhibieren (Abbildung 10).<sup>[96,97]</sup> Durch genetischen Austausch der Acyltransferase-Domänen (AT) im Gen-Cluster von *Streptomyces hygroscopicus* durch ATs der Rapamycin PKS, war es möglich selektiv Derivate ohne Methyl- oder Methoxy-Substituenten zu erhalten.<sup>[95]</sup>

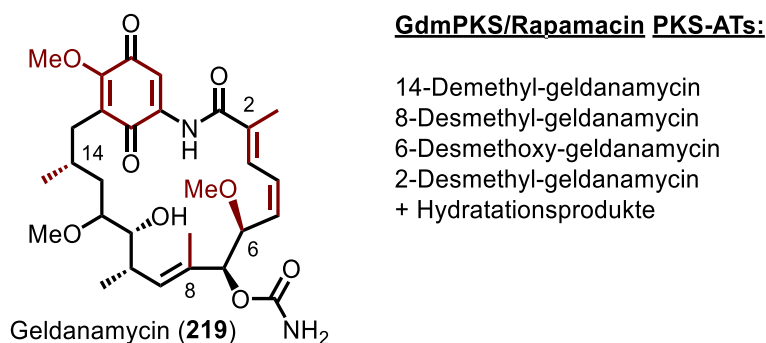
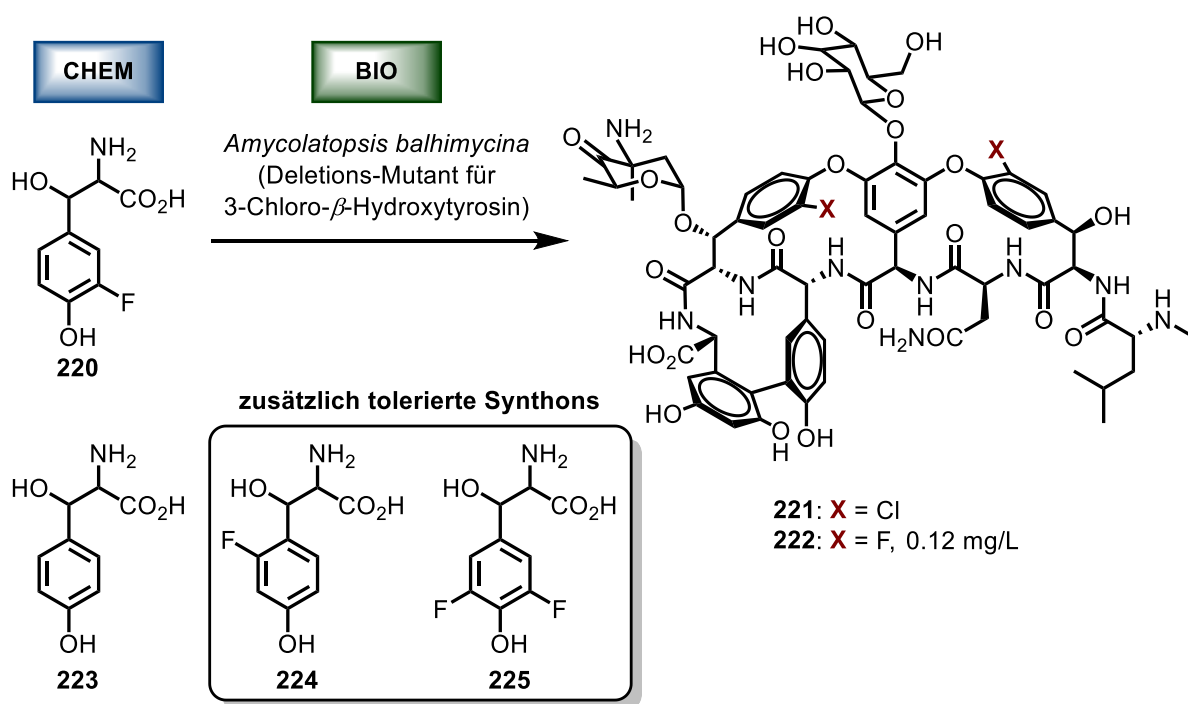


Abbildung 10: Struktur von Geldanamycin (**218**) und mögliche Derivatisierungspositionen (rot).<sup>[95]</sup>

Im klassischen CHEM-BIO Ansatz lassen sich synthetisch generierte Bausteine mit der Manipulation des Biosyntheseapparates in der Precursor-dirigierten Biosynthese (PDB) verbinden (Abbildung 9). Im Falle der weiterentwickelten Mutasynthese (MBS) wird durch gezielte Mutation eines Produzenten-Organismus die Bildung eines biosynthetischen Intermediats (und Endprodukts) geblockt. Durch Bereitstellung eines Substrat-Analogons (Mutasynthons), können durch Inkorporation neue, hochkomplexe sekundäre Metabolite und Naturstoffe generiert werden.<sup>[94,98,99]</sup> Als bemerkenswertes Beispiel ist folgend die Mutasynthese des Fluorobalhimycin-Derivats **222** gezeigt (Schema 53). Das nicht ribosomal synthetisierte Glycopeptid Balhimycin (**221**, X = Cl) stellt ein Derivat des klinisch wichtigen Antibiotikums Vancomycin dar.<sup>[100]</sup> Durch gezielte Mutation des produzierenden Stammes von Balhimycin (*Amycolatopsis balhimycina*) konnte die Biosynthese und Inkorporation von  $\beta$ -Hydroxytyrosin **223** geblockt werden. Stattdessen konnten fluoriierte Mutasynthons **220**, **224** und **225** durch den Stamm eingebaut werden, wodurch an C- und E-Ring modifizierte Vancomycin-artige Derivate **222** erhalten werden konnten.<sup>[99,101]</sup> Im Gegensatz dazu beschränken sich semisynthetische Ansätze zur Derivatisierung von Vancomycin (BIO-CHEM) hauptsächlich auf die periphere Glycon-Einheit, da hier selektive chemische Modifikation möglich ist.<sup>[6]</sup>



Schema 53: Umsetzung des Mutasynthons **220** zum Balhimycin- bzw. Vancomycin-Derivat **222** durch Mutasynthese (CHEM-BIO).<sup>[101]</sup>

Zusätzlich sind Beispiele bekannt, bei denen eine nachgeschaltete Semisynthese (CHEM-BIO-CHEM) die strukturelle Diversität deutlich erhöht. Durch Mutasyntese lassen sich spezielle funktionelle Gruppen einführen, die anschließend eine selektive Modifikation erlauben. Ein solcher Ansatz wird durch die Darstellung von Ansamitocin P3 Derivaten wie **226** veranschaulicht (Abbildung 11).<sup>[102]</sup> Unter den Polyketid-basierten Naturstoffen zeigen Ansamitocine eine der höchsten Cytotoxizitäten mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 10<sup>-3</sup> bis 10<sup>-7</sup> µg/mL. Aufgrund dieser hohen Bioaktivität lag ein großes Interesse daran, diese als Antikörper-Wirkstoff-Konjugat einzusetzen.<sup>[103,104]</sup> Dabei ermöglichte Mutasyntese die Inkorporation eines Arylbromids, welches nach Fermentation in einer STILLE-Kupplung mit verschiedenen Vinylstannanen derivatisiert werden kann. Diese Derivate konnten zusätzlich noch mit Folsäure-Derivaten zu Konjugaten umgesetzt werden.<sup>[104–106]</sup>

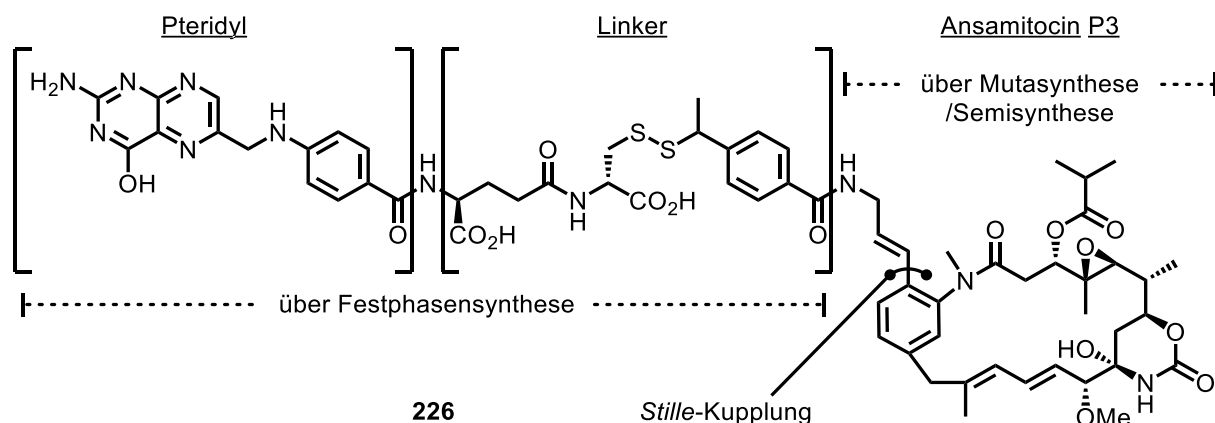


Abbildung 11: Struktur des Krebs-spezifischen Folsäure-/Ansamitocin-Konjugats **226** (CHEM-BIO-CHEM).<sup>[106]</sup>

Die Mutasyntese spielt in der modernen kombinatorischen Chemie im Falle hochkomplexer Metabolite und Naturstoff-Analoga eine wichtige Rolle. Um diese etwas genauer zu beleuchten, werden im Folgenden die Prinzipien anhand von zwei Beispielen genauer erklärt.

### B.1.2 Precursor-dirigierte Biosynthese und Mutasynthese

Bei der Precursor-dirigierten Biosynthese handelt es sich um das früheste Beispiel einer Kombination aus biologischen und chemischen Herangehensweisen zur Generierung von neuartigen Naturstoffen.<sup>[107]</sup> Dabei wird ein unnatürlicher Precursor B' dem Wild-Typ Organismus zur Verfügung gestellt (Abbildung 12). Die Inkorporation dessen durch den Organismus kann schlussendlich zur Bildung des Naturstoff-Analogons E' führen. Dabei können jedoch limitierende Faktoren auftreten: Der unnatürliche Precursor B' muss vom Organismus toleriert werden, ohne dass toxische Nebeneffekte auftreten. Wenn Precursor B' neben dem natürlichen B akzeptiert wird, kann es zusätzlich durch Inkorporations-Konkurrenz zu untrennbaren Gemischen des Naturstoffs E und dessen Analogon E' kommen. Bei ähnlichen physikalischen Eigenschaften ist eine Trennung meist schwierig, wenn nicht gar unmöglich und beschränkt somit die Substratbreite erheblich.<sup>[93,107]</sup>

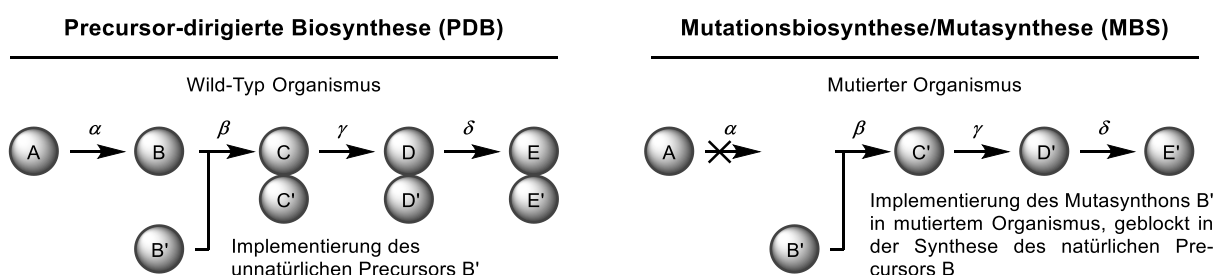


Abbildung 12: Gegenüberstellung von Precursor-dirigierter Biosynthese (PDB) und Mutasynthese (MBS).<sup>[94]</sup>

Das Problem der internen Konkurrenz von Substraten kann durch Anwendung mutierter Organismen umgangen werden, welche in Schlüsselschritten der Biosynthese genetisch manipuliert bzw. geblockt wurden (Mutasynthese, Abbildung 12). Wird das entstehende Substrat-Defizit durch exogene Intermediate B' (Mutasyntons) ergänzt, kommt es zur Bildung eines Naturstoff-Mutanten E' in deutlich erhöhter Selektivität und Ausbeute. Zusätzlich zur vereinfachten Isolation erhöht sich die Substratbreite der Mutasyntons und damit auch die Möglichkeiten zur Diversifizierung von Naturstoffen deutlich.<sup>[94,98,99]</sup> Voraussetzung für erfolgreiche Mutasynthese ist die Kenntnis der genetischen und funktionellen Hintergründe des Biosyntheseweges.<sup>[94]</sup> Mit dieser ist es realisierbar, spezifisch Enzymfunktionen in Multienzymkomplexen wie Polyketidsynthasen (PKS) zu mutieren und damit zu deaktivieren.

Polyketide sind eine Klasse an Naturstoffen mit hoher struktureller Vielfalt. Dabei werden diese durch Polyketidsynthasen aus einfachen Acyl- und (Alkyl-) Malonyl-Coenzym A Bausteinen – auch *Extender(-units)* genannt – dargestellt. Die Struktur des Produkts wird durch die Lokalisation der katalytischen Domänen des Biosynthese-Fließbandes bestimmt. Zusätzlich kommt die Art der Extender, der Reduktions-Umfang und die Stereoselektivität zum Tragen.<sup>[108,109]</sup>

Ein gut etabliertes Modell-System stellt dabei die 6-Deoxyerythronolid B PKS (DEBS) dar, welches eine natürliche Toleranz für verschiedene Substrate aufzeigt (Abbildung 13).<sup>[110,111]</sup> Sie kann in drei große Enzymkomplexe (DEBS 1-3) mit jeweils zwei Modulen unterteilt werden. Diese Module besitzen drei Domänen (Ketosynthase (KS), Acyltransferase (AT) und Acyl-Carrier-Protein (ACP)), welche die Kettenverlängerung um eine Acyl-Einheit katalysieren. Zusätzlich katalysieren Ketoreduktasen (KR), Dehydratasen (DH) und Enoyl-Reduktasen (ER) Modifikationen der Keto-Gruppen. DEBS 1 besitzt zusätzlich eine Beladungs-Domäne (AT und ACP) und DEBS 3 eine Terminierungs-Domäne (Thioesterase, TE) welche die Makrozyklisierung zu **231** katalysiert

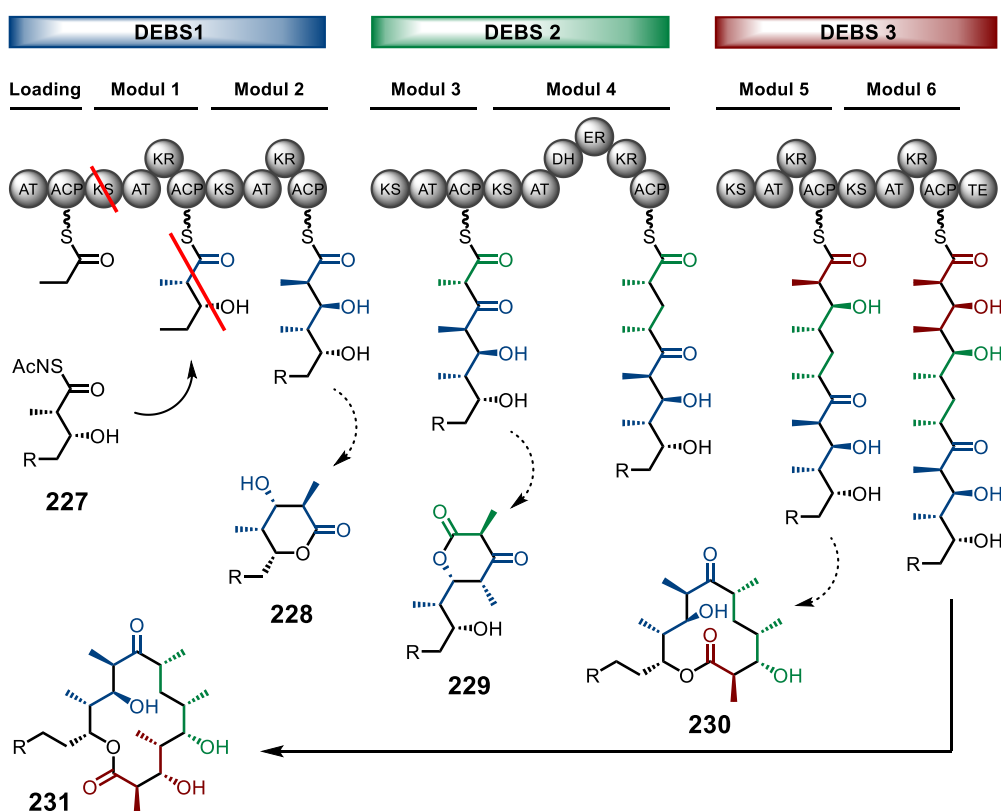


Abbildung 13: Chemobiosynthese von 6-dEB Analoga **231** durch Inkorporation von Mutasythons **227** in die mutierte (Punktmutation in KS) DEBS. AT = Acyltransferase; ACP = Acylcarrierprotein; KS = Ketosynthase; KR = Ketoreduktase; DH = Dehydratase; ER = Enoylreduktase; TE = Thioesterase.<sup>[112,113]</sup>

Die drei essenziellen Domänen KS, AT und ACP kooperieren in der katalytischen C-C-Bindungsknüpfung über CLAISEN-Kondensation mit Malonyl-Coenzym A (Malonyl-CoA), welches zur Ausbildung von  $\beta$ -Ketoestern führt. Variable Domänen zwischen AT und ACP führen reduktive Modifikationen aus, bevor ein neuer Zyklus der Kettenverlängerung stattfindet. Nach der Terminierung wird 6-Deoxyerythronolid B **231** (6-dEB, R = Me) gebildet, welches anschließend zu Erythromycin umgesetzt werden kann (*post-PKS processing*).<sup>[108,112]</sup> Durch Mutation von DEBS in Modul 1, wobei im aktiven Zentrum der KS Cystein gegen Alanin ausgetauscht wurde, kann die Beladung durch das natürliche Diketid deaktiviert werden (Abbildung 13). Somit ist es möglich Mutasyntons **227** mit verschiedenen Substituenten (R) in die Biosynthese einzuführen. Dies führt zur Bildung von 6-dEB-Analoga **231** mit anderen physikalischen Eigenschaften und Bioaktivitäten. Zusätzlich ist es möglich, unterschiedliche Module einzeln zu nutzen, welche nach Installation von Terminierungs-Domänen (TE) vorzeitige Terminierungs-Produkte **228-229** ergeben.<sup>[112,113]</sup>

Im Gegensatz zur DEBS PKS zeigt die Phoslactomycin (Pn) PKS, isoliert aus *Streptomyces platensis*, eine höhere Selektivität bzw. geringere Toleranz gegenüber verschiedenen Extendern. Die aus sieben Modulen aufgebaute Pn PKS des Typs I, zeigt neben selektiver Beladung mit Cyclohexylcarboxyl-CoA **231**, eine Inkorporation von Malonyl- **232** (Modul 1-3, 5, 6) und Ethylmalonyl-CoA **233** (Modul 4, 6) auf (Abbildung 14).<sup>[114,115]</sup>

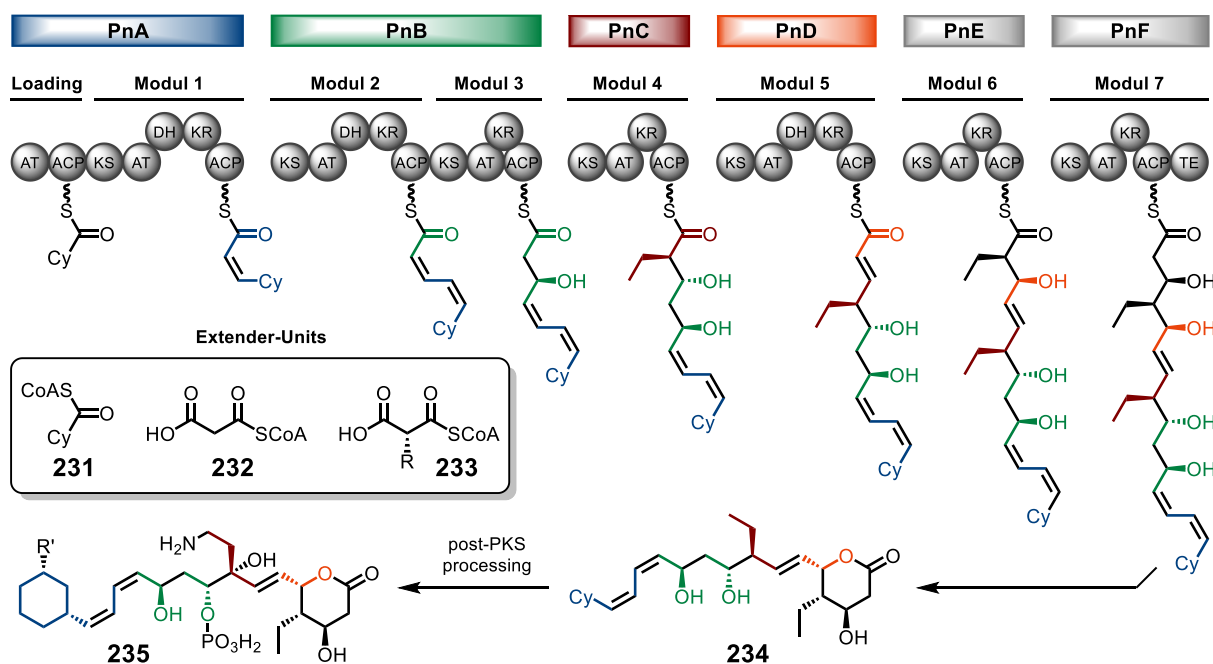


Abbildung 14: Schematische Darstellung der Biosynthese von Phoslactomycin (Pn) in der Pn PKS. AT = Acyltransferase; ACP = Acylcarrierprotein; KS = Ketosynthase; DH = Dehydratase; KR = Ketoreduktase; TE = Thioesterase; **234** = Pn-Grundgerüst; **235** = bioaktive Form von Pn; R = Me, Et, Bu, <sup>i</sup>Pent, Hex, Bn; R' = *Isobutyryloxy*, *Isovaleryloxy*, *4-Methylcaleryloxy*, *Cyclohexylcarbonyloxy*, *4-Methylheptanoyloxy*.<sup>[116]</sup>

Somit eignet sich die Pn PKS besonders, um die Kontrolle der Extender-Selektivität näher zu untersuchen. In der AG ERB des Max-Planck Instituts Marburg wurde die Selektivität der verschiedenen Module gegenüber den Malonyl-Derivaten untersucht.<sup>[116]</sup> Dabei zeigten C-terminale, chimärische Fusionen von PnB, PnC und PnD mit DEBS\_TE verschiedene Toleranzen gegenüber den Extendern auf: PnB Module 2 und 3 und PnD tolerierten auch in Gegenwart von anderen Synthons ausschließlich das natürliche Derivat **232**. Dagegen zeigte PnC eine hohe Toleranz gegenüber Malonyl-Derivaten **233** mit mittlerer Seitkettenlänge (R = Et-Pent), aber nicht gegenüber Malonyl- **232** und Methylmalonyl-CoA **233** (R = Me). Um die Differenzierung beider natürlichen Substrate Malonyl-**232** und Ethylmalonyl-CoA **233** (R = Et) zu untersuchen, wurden Hydrolyse- und Transacylierungs-Geschwindigkeiten beider Substrate betrachtet. Es stellte sich heraus, dass die Hydrolyse des natürlichen Substrats sogar doppelt so schnell ist, wie die des unnatürlichen. Dies würde eher für die Selektivität für das unnatürliche Substrat sprechen, da dieses eine höhere Wahrscheinlichkeit besitzt im Enzymkomplex zu verweilen und weiter umgesetzt zu werden. Der Vergleich der Transacylierungs-Geschwindigkeiten gab schlussendlich Aufschluss über die Selektivität für Ethylmalonyl-CoA. Für das natürliche Substrat war diese um den Faktor 100 höher als die für das unnatürliche. Für die relative Hydrolyse-/Transacylierungsrate ergibt sich somit eine um den Faktor 63 höhere Reaktionswahrscheinlichkeit für **233** (R = Et, 4.40) gegenüber **232** (0.07).<sup>[116]</sup>

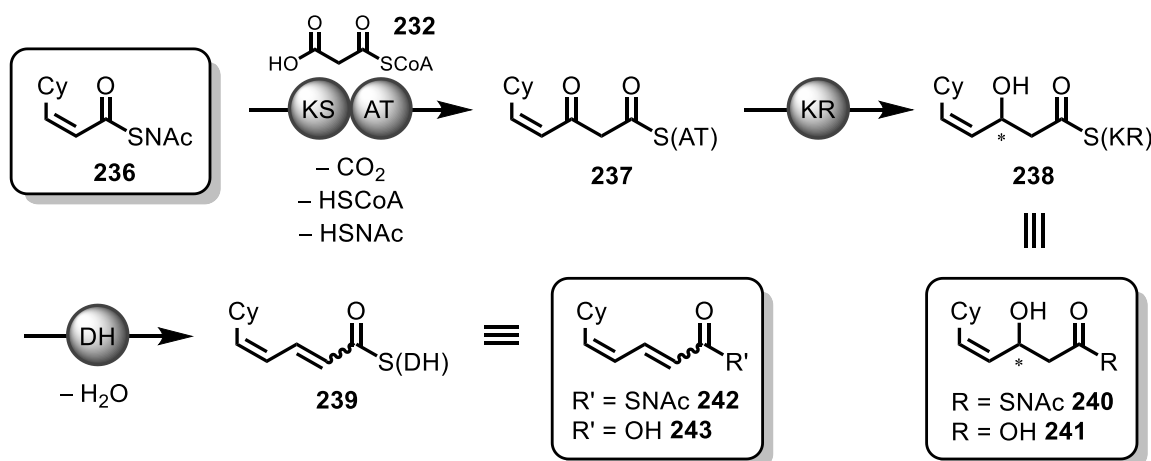
Die genannten Beispiele für die Anwendung von Mutasyntese zur Generierung neuer Naturstoff-Analoga, als auch zur Betrachtung von Modellsystemen, zeigen das enorme Potential der kombinatorischen Biosynthese. In Verbindung mit Totalsynthesen komplexer Naturstoffe bietet dieser Ansatz den Zugang zu einem breiten Spektrum an bioaktiven Wirkstoffen und erweitert die Möglichkeiten des rationalen Wirkstoffdesigns.



## B.2 Zielsetzung

Im Rahmen des Kollaborations-Projektes mit der AG ERB des Max-Plank-Instituts Marburg sollten innerhalb zweier Themenblöcke biologische Synthons als Biosynthese-Bausteine und Referenzproben bereitgestellt werden. Zum einen wurde die Selektivität der Inkorporation verschiedener Extender-Substrate der Phoslactomycin (Pn) PKS untersucht. Zum anderen wurden im etablierten System der 6-Deoxyerythronolid-B-Synthase (DEBS) vorzeitige Terminierungsprodukte bestimmt.

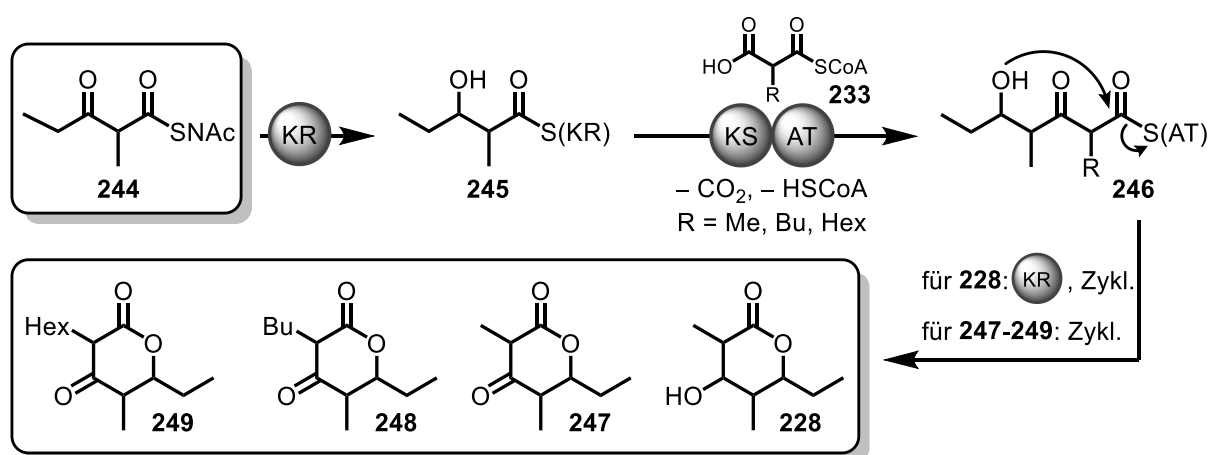
Im Falle der Pn PKS wurde besonderes Augenmerk auf die DH-Domäne des Moduls 2 gelegt. Es galt zu untersuchen ob eine Inkorporation des Thiolesters **236** stattfindet und ob dieses weiter zur Dien-Säure **243** umgesetzt wird (Schema 54). Dabei kommt es nach Verlängerung der Kette um eine Acyl-Einheit und Reduktion des entstehenden  $\beta$ -Ketoesters **237** zur Bildung des  $\beta$ -Hydroxyesters **238**. Dieser wird durch die DH zum entsprechenden Dien **239** dehydratisiert. Um die Selektivitäten der Reduktion (KR) und der Dehydratisierung (DH) zu bestimmen, wurden neben dem Startmaterial **236** beide Stereoisomere des  $\beta$ -Hydroxy- **241** und Dien-Esters **242** benötigt. Zusätzlich sollten die entsprechenden Säuren **243** als Referenzen synthetisiert werden.



Schema 54: Umsetzung des Thiolesters **236** im Modul 2 der Pn PKS.<sup>[115]</sup>

Um die Aspekte der Terminierung der DEBS Module näher zu beleuchten, war die Synthese des Start-Synthons **244** als auch die der Referenzproben in Form von 6-Ringlactonen **228**, **247-249** nötig (Schema 55). Thiolester **244** wird dabei in der Biosynthese durch die KR-Domäne zum  $\beta$ -Hydroxyester **245** reduziert.

Durch Inkorporation von Mutasythons **233** können durch die folgende KS verschieden substituierte Hydroxyketoester **246** generiert werden. Anschließend ist eine (spontane) Zyklisierung durch entweder Hydrolyse oder Zyklisierung über Thioesterasen (TE) möglich. Somit kommt es zur Bildung der Bu-, Hex- oder Me-substituierten Lactone **247-249**, wobei **247** das in der Biosynthese natürlich vorkommende Substrat darstellt. Tritt vor der Zyklisierung zusätzlich die Reduktion des Ketons durch die Ketoreduktase-Domäne ein, wird Hydroxylacton **228** erhalten. Ziel dieses Projekts war es somit, sowohl Thiolester **244**, als auch die Terminierungsprodukte mit verschiedenen Substituenten als Referenzproben zu synthetisieren.

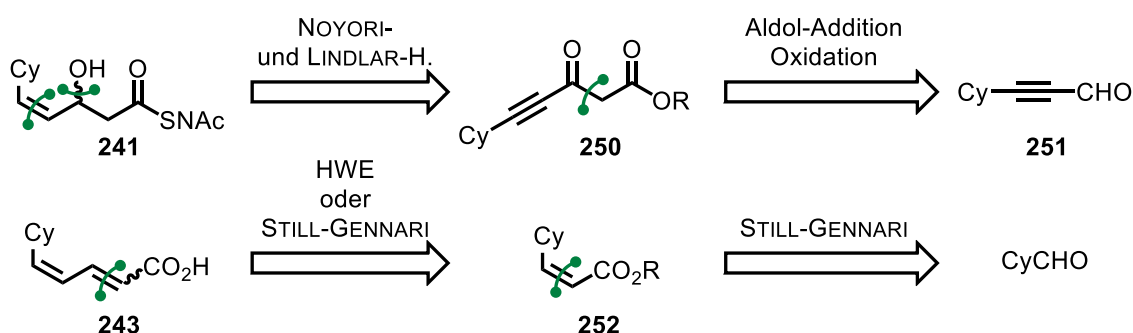


Schema 55: Umsetzung des Thiolesters **244** im Modul 2 der DEBS 1.<sup>[112]</sup>

## B.3 Retrosynthetische Analyse

### B.3.1 Phoslactomycin PKS Synthons

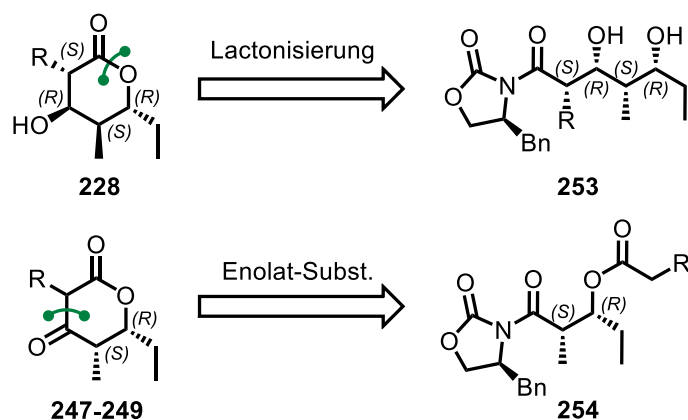
Der Zugang zu Synthons für die Dehydratase-Essays sollte möglichst konvergent aufgestellt sein. Zum Aufbau der  $\beta$ -Hydroxyester **241** würde sich eine NOYORI-Hydrierung des  $\beta$ -Ketoesters **250** mit anschließender Hydrierung nach LINDLAR anbieten (Schema 56). Diene **243** könnten selektiv durch HWE-Reaktion und deren STILL-GENNARI-Variante darstellbar sein. So würden eingeführte Vinylester-Funktionalitäten nach Verseifung die entsprechenden Säuren liefern, welche mit *N*-Acetylcysteamin (HSNAc) oder CoA zum entsprechenden Thiolester **242** umgesetzt werden könnten.



Schema 56: Retrosynthetische Betrachtung der  $\beta$ -Hydroxyester **241** und Diene **243**.

### B.3.1 DEBS Synthons

Ein stereoselektiver Zugang zu Referenzproben für die DEBS-Essays war in diesem Falle nicht vonnöten, wurde jedoch zur Vereinfachung der Analytik (NMR) angestrebt. Der stereoselektive Aufbau der 6-Ringlactone könnte ausgehend von EVANS-Aldol-Produkten **253** oder **254** über Lactonisierung<sup>[117]</sup> als auch Enolat-Substitution<sup>[118]</sup> realisierbar sein (Schema 57).



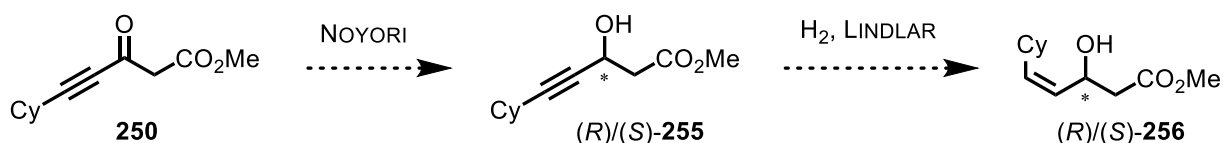
Schema 57: Retrosynthetische Betrachtung der Lactone **228**, **247-249**.

## B.4 Synthesedurchführung

### B.4.1 Synthese der Phoslactomycin PKS Synthons

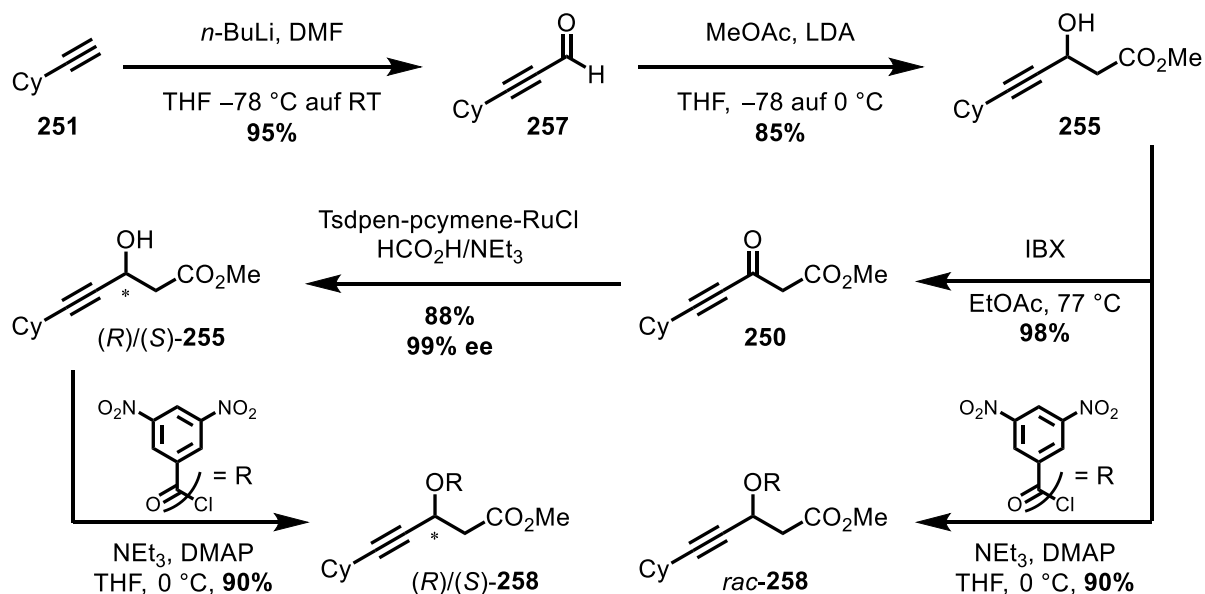
#### B.4.1.1 Synthese der $\beta$ -Hydroxyester

Bei der stereoselektiven Darstellung der  $\beta$ -Hydroxyester **256** lag das Hauptaugenmerk auf dem Aufbau der (*Z*)-Allylalkohol-Funktionalität. Dabei würde sich eine *Z*-selektive Hydrierung mit dem LINDLAR-Katalysator für die Olefin-Einheit anbieten (Schema 58). Da diese Bedingungen bekanntlich auch freie Alkohole tolerieren,<sup>[119]</sup> sollte die stereoselektive Hydrierung nach NOYORI zur Darstellung des Alkohols **255** vorangestellt werden.<sup>[120]</sup>

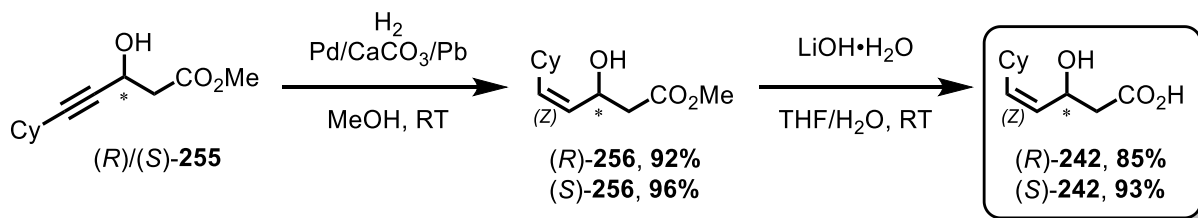


Schema 58: Synthesepfad der Umsetzung des  $\beta$ -Ketoesters **250** zu *Z*-Allylalkoholen **256**.

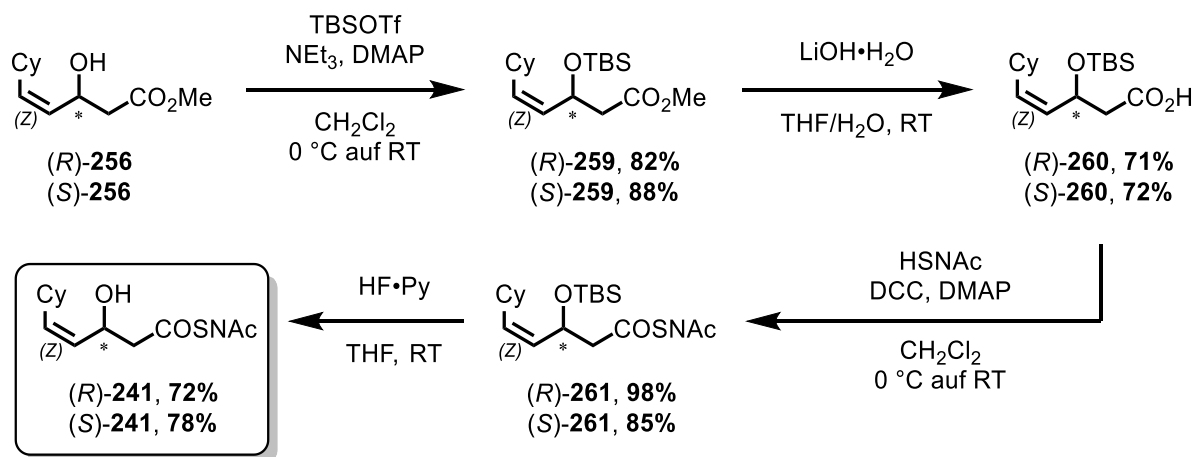
Cyclohexylacetylen **251**, konnte in sehr guter Ausbeute zum Aldehyd **257** umgesetzt werden (Schema 59). Eine folgende Aldol-Addition mit Methylacetat lieferte racemischen  $\beta$ -Hydroxyester **255**, welcher nach Oxidation mit IBX zum  $\beta$ -Ketoester **250** umgesetzt werden konnte. Dieser wurde nach wässriger Aufarbeitung in ausreichender Reinheit erhalten und nachfolgend eingesetzt, da dieser bei säulenchromatographischer Reinigung Zersetzung unterlag. Die klassischen NOYORI-Transferhydrierungs-Bedingungen (mit Tspen-pcymene-RuCl) zeigten anschließend hervorragende Ausbeuten und Enantiomerenüberschüsse in der Reduktion zum  $\beta$ -Hydroxyester **255** ( $ee > 99\%$ ).<sup>[121,122]</sup> Zur Bestimmung des Enantiomerenüberschusses wurden *rac*-**255**, (*R*)-**255** und (*S*)-**255** mit 3,5-Dinitrobenzoesäure als Chromophor zu **258** verestert und mittels chiraler HPLC vermessen. Zusätzlich wurde die Stereoinformation über NMR-Analyse der entsprechenden MOSHER-Ester bestimmt.<sup>[123]</sup> Mit (*S,S*)-Tspen-pcymene-RuCl wurde (*R*)-**255** und mit (*R,R*)-Tspen-pcymene-RuCl (*S*)-**255** erhalten.


 Schema 59: Synthese der  $\beta$ -Hydroxyester **255** und deren Dinitroester **258**.

Anschließend konnte die Alkin-Funktionalität mit Wasserstoff unter Verwendung des LINDLAR-Katalysators in sehr guter Ausbeute und Selektivität ( $E/Z > 20:1$ ) zu den entsprechenden (*Z*)-Olefinen **256** umgesetzt werden (Schema 61). Nach Verseifung wurden die entsprechenden Säuren **242** in guter Ausbeute erhalten.

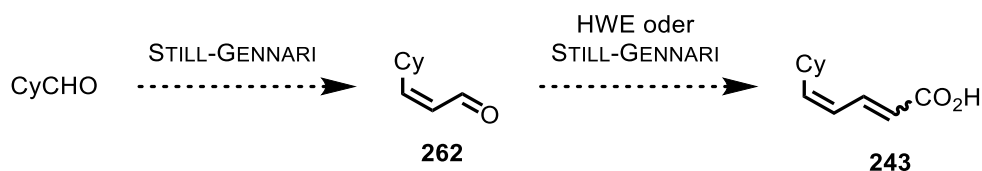

 Schema 60: Synthese der  $\beta$ -Hydroxysäuren **242** als Referenzproben.

Ausgehend von  $\beta$ -Hydroxyestern **256** wurden nach TBS-Schützung die entsprechenden Silylether **259** erhalten, welche anschließend mit Lithiumhydroxid zu den Säuren **260** umgesetzt wurden. Abschließend konnten diese unter STEGLICH-Bedingungen mit *N*-Acetylcysteamin (HSNac) zu Thioestern **261** in sehr guten Ausbeuten verestert werden. Nach TBS-Entschützung mit OLAH's Reagenz in guten Ausbeuten, konnten  $\beta$ -Hydroxythioester **241** in der isolierten Dehydratase-Domäne des PnB Moduls 2 (Abschnitt B.1.2, Abbildung 14) der Phoslactomycin PKS umgesetzt werden.

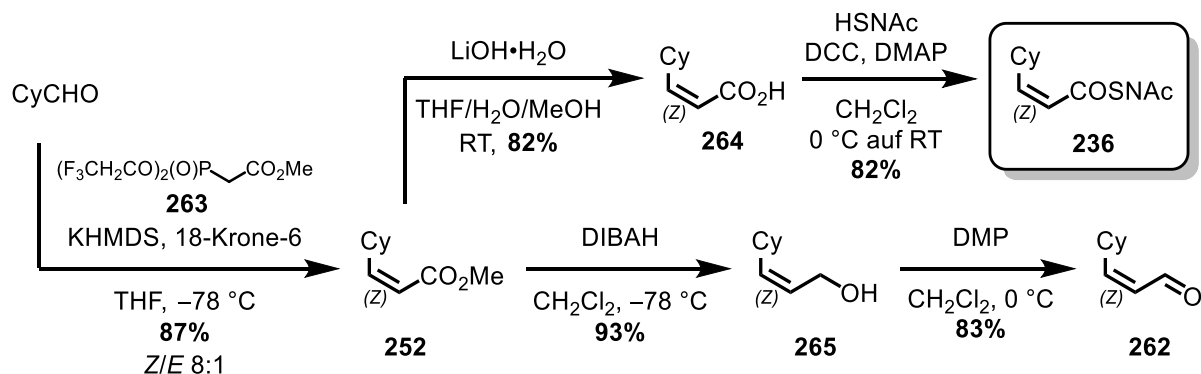

 Schema 61: Synthese der  $\beta$ -Hydroxythioester **241**.

#### B.4.1.2 Synthese der Diene

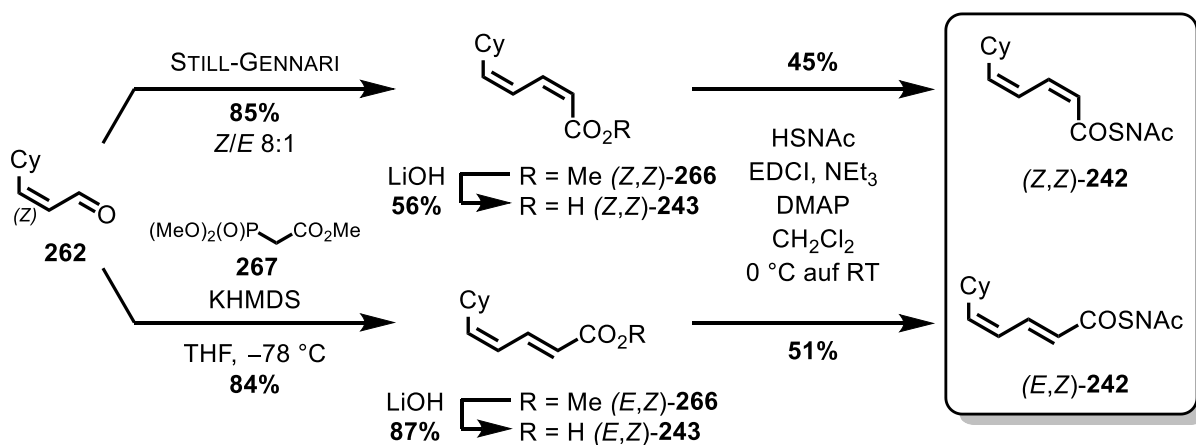
Als Ausgangspunkt zum Aufbau verschiedener Dien-Einheiten diene Aldehyd **262**, welcher ausgehend von Formylcyclohexan darstellbar sein sollte (Schema 62). Durch HWE- oder STILL-GENNARI-Implementierung würden sich dann (*E,Z*)- bzw. (*Z,Z*)-Diene **243** aufbauen lassen.


 Schema 62: Syntheseplan zum Aufbau der Dien-Funktionalität in **243**.

Die Synthese startete mit einer STILL-GENNARI-Reaktion wodurch in sehr guter Ausbeute (*Z*)-Vinylester **252** isoliert werden konnte (Schema 64). Die *Z/E*-Selektivität betrug dabei etwa 8:1, wobei das *Z*-Isomer säulenchromatographisch isoliert werden konnte. Nach Verseifung konnte Säure **264** in guter Ausbeute erhalten werden, welche anschließend zum entsprechenden SNAc- **236** bzw. CoA-Ester umgesetzt wurde. Ester **252** konnte mittels DIBAH zum Allylalkohol **265** reduziert und anschließend zum Vinylaldehyd **262** mittels DMP in guter Ausbeute oxidiert werden. Dieser diente im Anschluss als Vorläufer für beide Diene.


 Schema 63: Synthese des Thioesters **236** und Aldehyds **262**.

Analog zur bereits beschriebenen Umsetzung, lieferte eine STILL-GENNARI-Reaktion mit Aldehyd **262** das Dien (Z,Z)-**266** in sehr guter Ausbeute. Eine HWE-Reaktion ließ den Aufbau des Diens (E,Z)-**266** in ähnlicher Ausbeute zu. Anschließend konnten die entsprechenden Ester zu Säuren (Z,Z)-**243** in mäßiger und zu (E,Z)-**243** in guter Ausbeute verseift werden. Die mäßige Ausbeute bei der Verseifung des (Z,Z)-Esters **266** war auf die Instabilität der (Z,Z)-Dien-Funktionalität zurückzuführen. Dies bestätigte sich auch nach Veresterung mit HSNac: Nach moderater Ausbeute in der Bildung der Thiolester **242**, unterlag (Z,Z)-Thiolester **242** vollständiger Isomerisierung in Lösung nach 12 h. Die Säuren **243** konnten anschließend jedoch in der AG ERB über HPLC vermessen und die korrespondierenden Thiolester **242** in Inkorporations-Versuchen umgesetzt werden.


 Schema 64: Synthese der Diene (Z,Z)-**242** und (E,Z)-**242**.

Insgesamt konnten alle Zielstrukturen für die Dehydratase-Untersuchungen der Phoslactomycin PKS stereoselektiv aufgebaut werden (Abbildung 15). Als Ausgangsmaterial konnte Thiolester **236** in 59% über drei Stufen synthetisiert werden. Die (*R*)- und (*S*)- $\beta$ -Hydroxysäuren **241** konnten in 54% bzw. 62% über sechs Stufen dargestellt werden, wobei eine NOYORI-Hydrierung den Aufbau der Stereoinformation in exzellentem Enantiomerenüberschuss von 99% *ee* erlaubte. Analog ließen sich (*R*)- und (*S*)- $\beta$ -Hydroxythiolester **240** in 26% bzw. 28% über neun Stufen erfolgreich darstellen. Durch Anwendung von STILL-GENNARI- bzw. HWE-Reaktionen konnten abschließend beide Stereoisomere des Dien-Thiolesters **242** in 14% bzw. 25% über sechs Stufen erhalten werden.

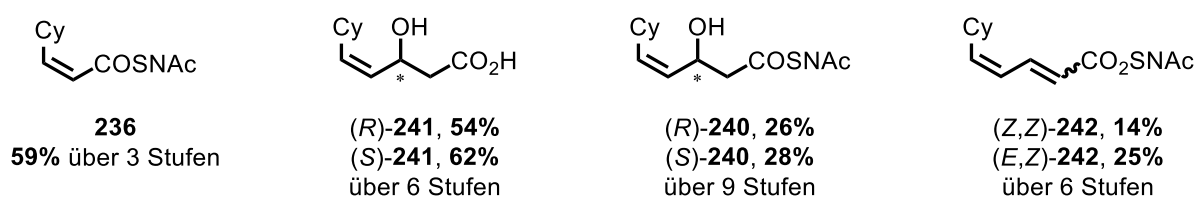
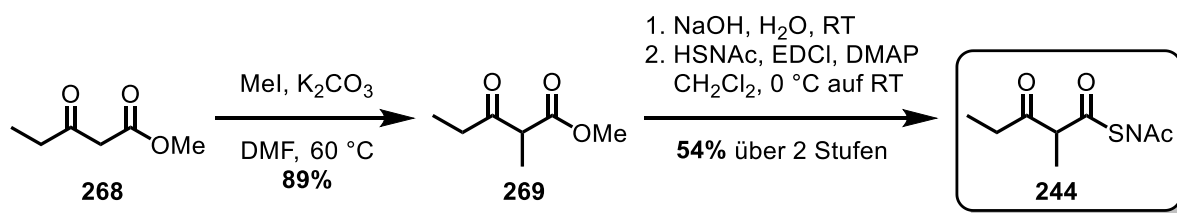


Abbildung 15: Übersicht der synthetisierten Synthons für Pn PKS Essays.



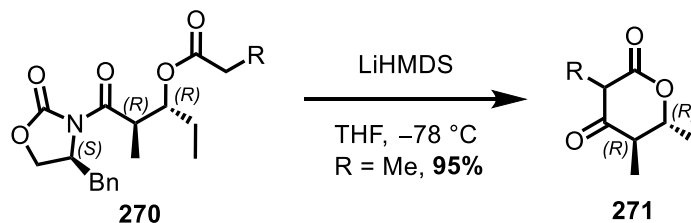
### B.4.2 Synthese der DEBS Synthons

Für die Untersuchungen zu Terminierungsprodukten in Essays der DEBS, diente Triketid **244** als Startmaterial für die Biosynthese (Schema 65). Zur Darstellung wurde  $\beta$ -Ketoester **268** in guter Ausbeute zum  $\beta$ -Ketoester **269** methyliert. Anschließend konnte der Ester zur Säure verseift und ohne weitere Reinigung zum SNAc-Ester **244** umgesetzt werden.



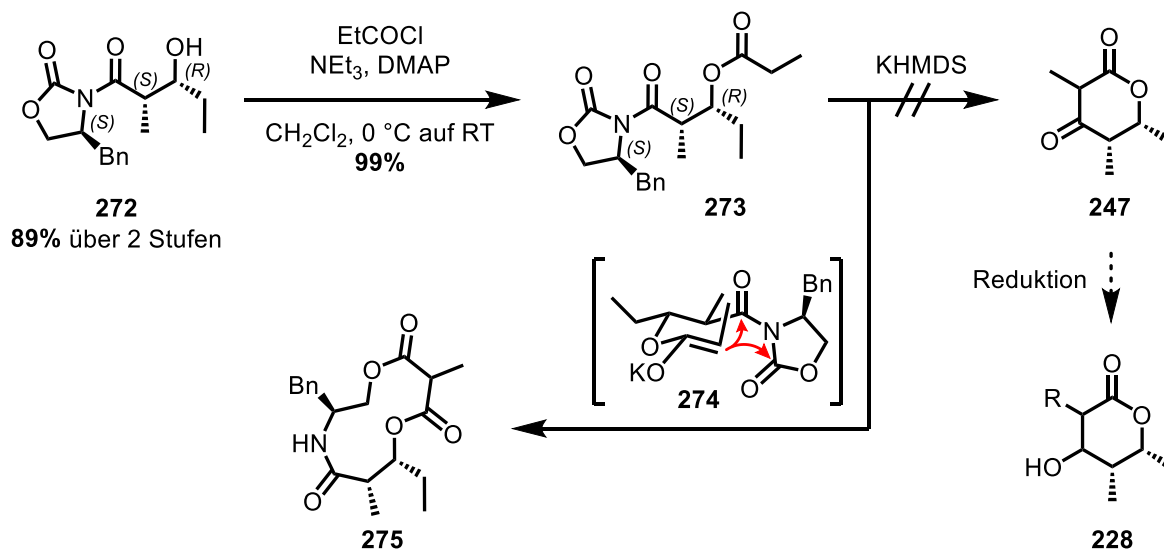
Schema 65: Synthese des Triketids **244**.

Zum Aufbau der 6-Ringlactone wurde eine Zyklisierung der EVANS-Aldol-Produkte als vermeintlich kürzere Route in Betracht gezogen. Literaturbekannt ist die Zyklisierung des Oxazolidinons **270** unter basischen Bedingungen zum Lacton **271** in sehr guten Ausbeuten (Schema 66).<sup>[118]</sup> Dieser Strategie folgend wäre es möglich Lactone **247-249** mit verschiedenen Substituenten (R = Me, Bu, Hex) aufzubauen.

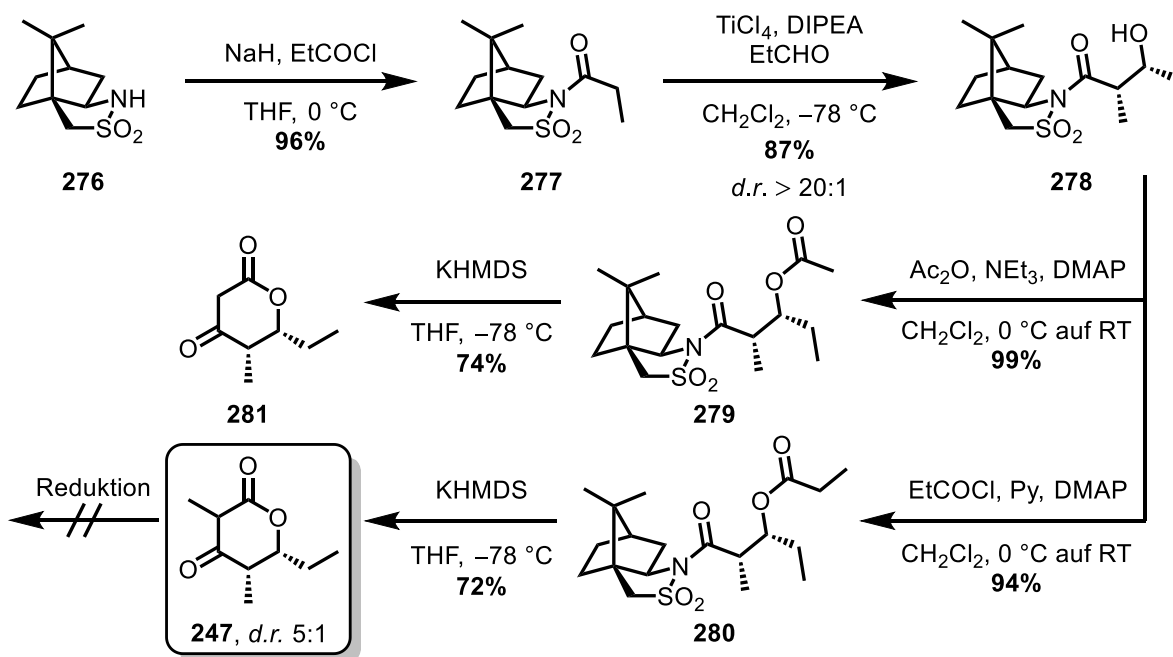


Schema 66: Literaturbekannte Synthese des Lactons **271** (R = Me).<sup>[118]</sup>

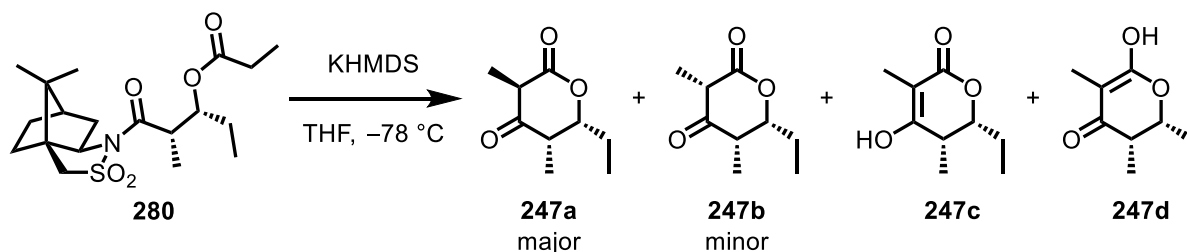
Der EVANS-Implementierung aus Abschnitt A.4.1 folgend,<sup>[49]</sup> konnte in sehr guter Ausbeute und Stereoselektivität Hydroxyoxazolidinon **272** dargestellt werden (Schema 67). Zum Aufbau des Methyl-substituierten Lactons **247** wurde anschließend mit Propionylchlorid zu **273** verestert. Die folgende Zyklisierung mit KHMDS als Base lieferte jedoch nicht das erwartete 6-Ringlacton **247**, welches anschließend zum Alkohol **228** reduziert werden sollte. Stattdessen kam es, durch Öffnung des Oxazolidinons durch das generierte Enolat, zur Ausbildung eines 11-gliedrigen Lactams **275**. Die zwei konkurrierenden Substitutionen in **274** scheinen durch die Stereoinformation beeinflusst zu werden. Das in der Literatur bekannte (*R,R*)-*anti*-Isomer **270** scheint die Substitution zum 6-gliedrigen Ring zu begünstigen, wobei das hier verwendete (*R,S*)-*syn*-Isomer **273** die Substitution zum 11-gliedrigen Ring zeigt.


 Schema 67: Synthese des Esters **273** und Bildung des Lactams **275** durch Öffnung des Oxazolidinons in **274**.

Um diese Nebenreaktion zu umgehen, wurde als Auxiliar das OPPOLZER-Sultam **276** gewählt.<sup>[124]</sup> Hierbei ist eine Öffnung des Sultams durch ein Enolat nicht möglich und sollte das entsprechende Lacton liefern. Die Acetylierung mit Propionylchlorid lieferte Sultam **277**, welches in exzellenter Ausbeute und Diastereoselektivität in einer Aldol-Addition mit Acetaldehyd zum Hydroxy-Sultam **278** umgesetzt werden konnte (Schema 68). Eine Veresterung mit Acetanhydrid bzw. Propionylchlorid lieferte Ester **279** und **280**, welche anschließend in der Zyklisierung mit KHMDS als Base in guter Ausbeute zu Lactonen **281** und **247** umgesetzt werden konnten.

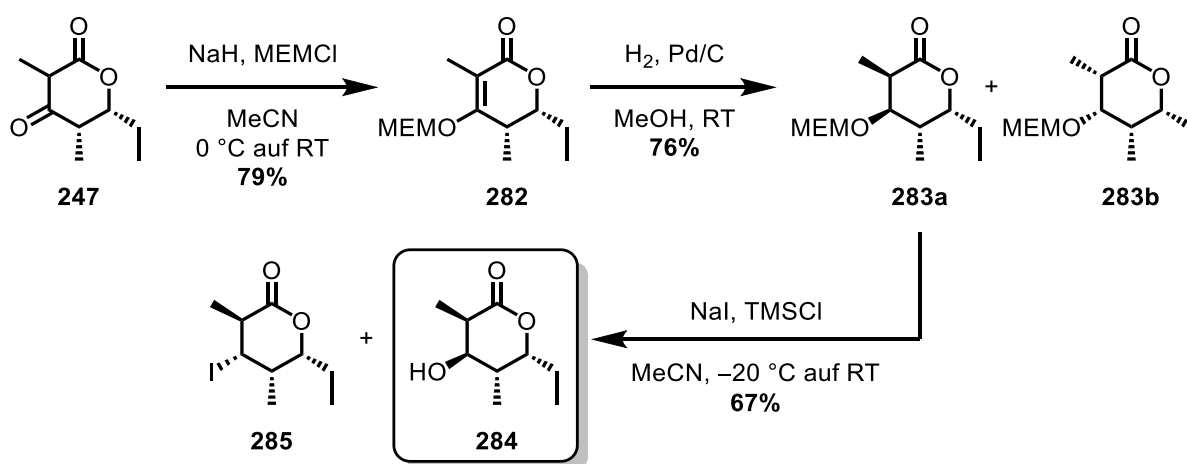

 Schema 68: Synthese der Lactone **281** und **247**.

Methyl-Lacton **247** lag dabei als Gemisch zweier Diastereomere (**247a/b**, *d.r.* = 5:1) und zweier Enol-Tautomere (**247c/d**) vor (Schema 69). Eine Reduktion des Ketons **247** mit verschiedenen Reduktionsmitteln war nicht möglich, welches sich wahrscheinlich auf den sterischen Anspruch und die mangelnde Reaktivität durch Keto-Enol-Tautomerie zurückführen lässt.<sup>[125]</sup>



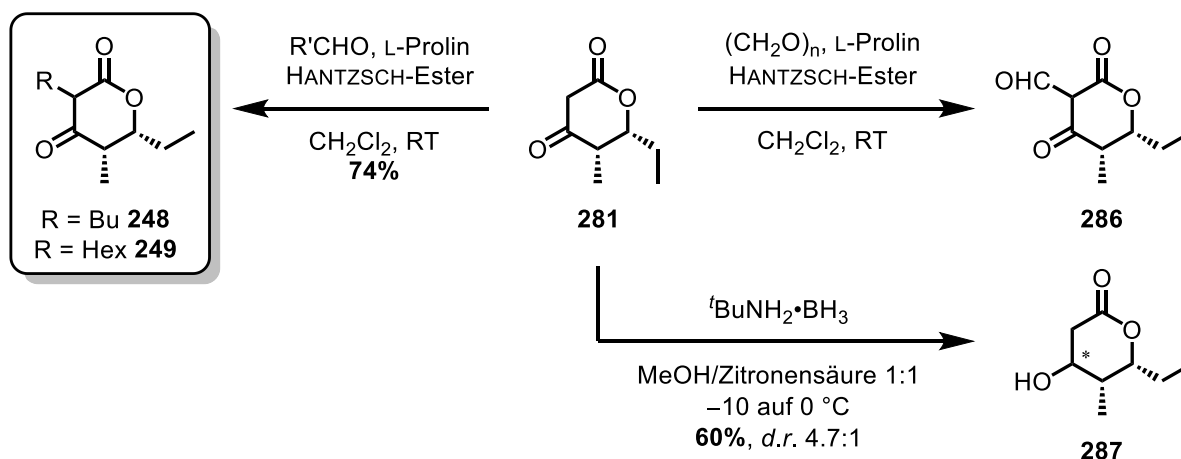
Schema 69: Vorliegende Diastereomere und Tautomere des Methyl-Lactons **247**

Als Alternative zur Reduktion des Ketons wurde die Hydrierung des entsprechenden 2-Methoxyethoxymethyl (MEM)-Vinylethers **282** untersucht (Schema 70).<sup>[125]</sup> Die MEM-Schützung lieferte Vinyl-Ether **282** in guter Ausbeute, welcher anschließend unter klassischen Hydrierungsbedingungen zum MEM-Ether **283** umgesetzt werden konnte. Dabei konnten beide *syn*-Diastereomere (**283a/b**) säulenchromatographisch getrennt werden. Eine Entschützung des MEM-Ethers **283** mittels Natriumiodid/TMSCl lieferte Hydroxylacton **284** in einer guten Ausbeute von 67%. Als Nebenprodukt konnte Iodid **285** detektiert werden, welches jedoch schneller Zersetzung unterlag.



Schema 70: Synthese des Hydroxylactons **284**.

Ähnlich zu literaturbekannten Bedingungen konnte die Einführung des Butyl- bzw. Hexyl-Restes über eine KNOEVENAGEL-Kondensation mit unsubstituiertem Lacton **281** erreicht werden (Schema 71).<sup>[126]</sup> Lacton **281** wurde mit Butanal bzw. Hexanal unter Prolin-Katalyse in Gegenwart des HANTZSCH-Esters zum entsprechenden Butyl- **248** bzw. Hexyl-Lacton **249** in guter Ausbeute umgesetzt. Das intermediär entstehende Olefin wird dabei vom HANTZSCH-Ester zum Produkt reduziert. Eine analoge Umsetzung mit Paraformaldehyd führte jedoch nicht zum entsprechenden Methyl-Lacton, sondern zum Aldehyd **286**. Der intermediär entstehende Alkohol scheint von Paraformaldehyd oxidiert zu werden. Auch der Einsatz des ESCHENMOSER-Salzes führte nicht zur Bildung des entsprechenden Methyl-Lactons. Im Gegensatz zum Methyl-Lacton **247** konnte Lacton **281** mit  $t\text{BuNH}_2\cdot\text{BH}_3$  zu **287** reduziert werden, da hier der sterische Anspruch geringer zu sein scheint.<sup>[118]</sup>



Schema 71: Synthese des Butyl- **248**, Hexyl- **249** und Hydroxy-Lactons **287**.

Insgesamt konnten alle Zielstrukturen erfolgreich synthetisiert werden (Abbildung 16). Das Triketid **244** als Biosynthese-Edukt konnte über drei Stufen in einer Gesamtausbeute von 47% dargestellt werden. Der Zugang zu substituierten Lactonen **247-249** wurde über eine Enolat-Substitution des korrespondierenden OPPOLZER-Aldol-Esters ermöglicht. Methyl-Lacton **247** konnte dabei durch direkte Zyklisierung des Propionyl-Esters **280** in einer Gesamtausbeute von 57% über vier Stufen dargestellt werden. Eine Reduktion war nicht möglich, jedoch eine Hydrierung des entsprechenden MEM-Vinylethers, der nach MEM-Abspaltung den korrespondierenden Alkohol **228** in 23% über sieben Stufen lieferte. Durch Zyklisierung des Acetyl-Esters **279** zum unsubstituierten Lacton **281**, konnten durch nachfolgende KNOEVENAGEL-Kondensation Butyl-Lacton **248** und Hexyl-Lacton **249** in jeweils 45% über fünf Stufen isoliert werden. Die Lactone **224** und **247-249** wurden anschließend in der AG ERB über HPLC und Massenspektrometrie als Referenzproben vermessen.

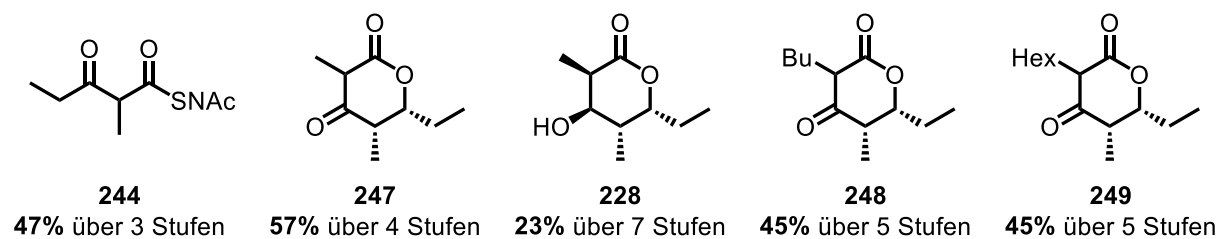


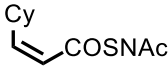
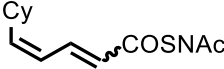
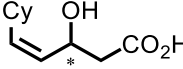
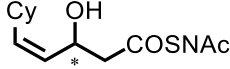
Abbildung 16: Übersicht der synthetisierten Synthons für DEBS-Essays.

## B.5 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit der AG ERB des Max-Planck-Instituts Marburg die Inkorporation von *Extender*-Substraten in die Phoslactomycin PKS und 6-Deoxyerythronolid-B-Synthase untersucht. Dazu wurden biologische Synthons bereitgestellt, welche anschließend im *downstream-processing* angewendet wurden bzw. als Referenzproben dienten.

Im Zuge der Selektivitätsuntersuchungen in der Dehydratase-Domäne der Pn PKS sollten das Start-Synthon **236**, die Dienester **242**,  $\beta$ -Hydroxysäuren **241** und deren Thiolester **240** als Edukte bzw. Referenzproben stereoselektiv dargestellt werden (Tabelle 7). Die Synthese des Thiolesters **236** gelang dabei ausgehend von Formylcyclohexan in einer Ausbeute von 59% über drei Stufen. Im Falle der Dienester **242** konnten über STILL-GENNARI- und HWE-Reaktionen die Doppelbindungen selektiv eingeführt werden. Nach Veresterung mit HSNac wurden Thiolester (Z,Z)-**242** in 14% und Thiolester (E,Z)-**242** in 25% über sechs Stufen erhalten (Abschnitt B.4.1, Schema 64). Zum Aufbau des Z-Allylalkohols in den  $\beta$ -Hydroxysäuren **241**, wurde der korrespondierende  $\beta$ -Ketoester unter NOYORI-Bedingungen in exzellenten Enantiomerenüberschüssen von 99% *ee* reduziert. Anschließend wurde die Z-Doppelbindung durch LINDLAR-Hydrierung des entsprechenden Alkins eingeführt. Die Verseifung lieferte die Säuren (R)-**241** in 54% und (S)-**241** in 62% über sechs Stufen (Abschnitt B.4.1, Schema 60). Die angeschlossene Veresterung mit HSNac ließ Thiolester (R)-**240** in 26% und (S)-**240** in 28% über neun Stufen isolieren (Abschnitt B.4.1, Schema 61).

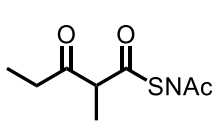
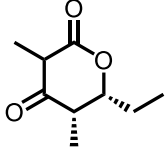
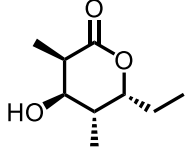
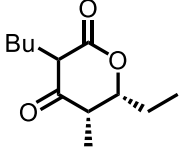
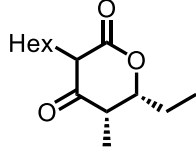
Tabelle 7: Übersicht der synthetisierten Pn PKS Synthons.

Synthons für die Phoslactomycin PKS Essays			
			
<b>236</b> 59% über 3 Stufen	(Z,Z)- <b>242</b> , 14% (E,Z)- <b>242</b> , 25% über 6 Stufen	(R)- <b>241</b> , 54% (S)- <b>241</b> , 62% über 6 Stufen	(R)- <b>240</b> , 26% (S)- <b>240</b> , 28% über 9 Stufen

Im zweiten Teilprojekt sollte die Inkorporation von *Extender-Units* in die DEBS und mögliche Terminierungsprodukte in Form von 6-Ringlactonen untersucht werden. Dazu sollten neben dem Biosynthese-Edukt **244**, Methyl-, Butyl- und Hexyl-Lactone **247-249** dargestellt werden. Zusätzlich sollte die reduzierte Form des natürlichen Methyl-Lactons **228** bereitgestellt werden (Tabelle 8).

Die Synthese des Startmaterials **244** wurde über Methylierung des korrespondierenden  $\beta$ -Ketoesters mit anschließender Verseifung und Veresterung mit HSNAC in 47% über drei Stufen erreicht (Abschnitt B.4.2, Schema 65). Die substituierten Lactone konnten über eine intramolekulare Enolat-Substitution dargestellt werden. Unter Verwendung des OPPOLZER-Auxiliars konnten in hoher Ausbeute und Stereoselektivität (*d.r.* > 20:1) entsprechende Zyklisierungsvorläufer synthetisiert werden. Nach Enolat-Substitution konnte Methyl-Lacton **247** in 57% über vier Stufen isoliert werden (Abschnitt B.4.2, Schema 68). Da dessen direkte Reduktion zu Hydroxylacton **228** nicht möglich war, wurde dieses erst zum MEM-Vinylether umgesetzt und anschließend hydriert. Nach abschließender Entschützung konnte Methyl-Hydroxylacton **228** in insgesamt 23% über sieben Stufen dargestellt werden (Abschnitt B.4.2, Schema 70). Die Einführung des Butyl- bzw. Hexyl-Substituenten wurde hingegen über eine KNOEVENAGEL-Kondensation des unsubstituierten Lactons **281** erreicht. Die Prolin-katalysierte Umsetzung dem entsprechenden Aldehyd in Gegenwart des HANTZSCH-Esters ließ jeweils die Isolation des Butyl- **248** und Hexyl-Lactons **249** in 45% über fünf Stufen zu (Abschnitt B.4.2, Schema 71).

Tabelle 8: Übersicht der synthetisierten DEBS Synthons.

Synthons für die 6-Deoxyerythronolid-B-Synthase				
				
<b>244</b> 47% über 3 Stufen	<b>247</b> 57% über 4 Stufen	<b>228</b> 23% über 7 Stufen	<b>248</b> 45% über 5 Stufen	<b>249</b> 45% über 5 Stufen

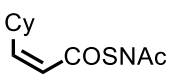
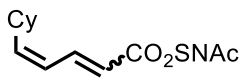
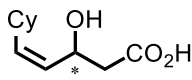
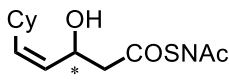
Insgesamt konnten alle Synthons im Rahmen des Kollaborationsprojekts stereoselektiv und in guten Ausbeuten dargestellt werden. Deren anschließende Implementierung durch die AG ERB sowohl in Pn PKS- als auch DEBS-Essays war ebenfalls erfolgreich, wobei Teile der Ergebnisse in einer gemeinsamen Publikation der Arbeitskreise KOERT und ERB veröffentlicht werden konnten.<sup>[116]</sup>

## B.6 Summary

In a collaborative enterprise with the AG ERB of the Max-Planck-Institute Marburg, the incorporation of extender units in the phoslactomycin PKS and 6-deoxyerythronolid-B-synthase was studied. Therefore different biological synthons were synthesized, which served as substrates for downstream-processing and reference probes.

In the course of studying the promiscuity and selectivity of the dehydratase domain of Pn PKS, loading substrate **236**, diene-esters **242**,  $\beta$ -hydroxy acids **241** and their thiolesters **240** should be synthesized stereoselectively (Table 1). The synthesis of thiolester **236** was achieved in a yield of 59% over three steps. The installation of the Diene-moieties was accomplished via STILL-GENNARI and HWE-implementations. After saponification and esterification with HSNac, thiolesters (*Z,Z*)-**242** and (*E,Z*)-**242** could be isolated in 14% and 25% yield over six steps, respectively (section B.4.1, Schema 64). For the installation of the *Z*-allylic alcohol in  $\beta$ -hydroxyacids **241**, the corresponding  $\beta$ -ketoester was reduced via NOYORI-hydrogenation in high enantioselectivity of 99% *ee*. The subsequent LINDLAR-hydrogenation of an alkyne moiety and saponification yielded thiolesters (*R*)-**241** in 54% and (*S*)-**241** in 62% over six steps (section B.4.1, Schema 60). An esterification with HSNac yielded (*R*)-**240** in 26% and (*S*)-**240** in 28% over nine steps, respectively (section B.4.1, Schema 61).

Table 1: Overview of synthesized synthons for Pn PKS essays.

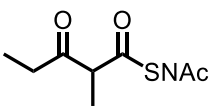
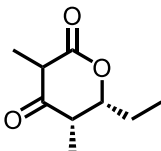
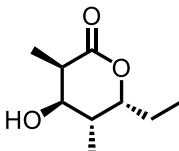
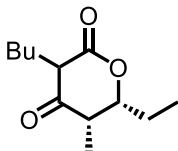
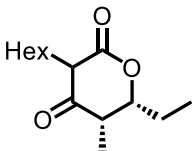
Synthons for Phoslactomycin PKS Essays			
			
<b>236</b> 59% over 3 steps	<i>(Z,Z)</i> - <b>242</b> , 14% <i>(E,Z)</i> - <b>242</b> , 25% over 6 steps	<i>(R)</i> - <b>241</b> , 54% <i>(S)</i> - <b>241</b> , 62% over 6 steps	<i>(R)</i> - <b>240</b> , 26% <i>(S)</i> - <b>240</b> , 28% over 9 steps

In the second collaboration-project, the incorporation of extender units in DEBS, including the formation of 6-membered lactones as termination-products, were investigated. Besides loading substrate **244**, methyl-, butyl- and hexyl-substituted lactones **247-249** should be synthesized as reference probes (Table 2). Additionally, the reduced form of the natural methyl-lactone **228** should be provided. Thiolester **244** as loading substrate could be synthesized via methylation of the corresponding  $\beta$ -ketoester with following saponification and esterification with HSNac in moderate yield. The substituted lactones could be synthesized via intramolecular enolate-substitution: The OPPOLZER-auxiliary allowed a stereoselective construction of the cyclization



precursors. After cyclization methyl-lactone **247** could be isolated in 57% over four steps (section B.4.2, Schema 68). A direct reduction towards Hydroxylactone **228** was not possible, a hydrogenation of the corresponding vinylic MEM-ether with following deprotection on the other hand, yielded **228** in 23% over seven steps (section B.4.2, Schema 70). The introduction of the butyl- and hexyl-residues was achieved via one pot KNOEVENAGEL-condensation/reduction procedure. Lactones **248** and **249** could be isolated in 45% over five steps (section B.4.2, Schema 71).

Table 2: Overview of synthesized synthons for DEBS essays

Synthons for 6-Deoxyerythronolid-B-Synthase Essays				
				
<b>244</b> 47% over 3 steps	<b>247</b> 57% over 4 steps	<b>228</b> 23% over 7 steps	<b>248</b> 45% over 5 steps	<b>249</b> 45% over 5 steps

In summary all synthons could be synthesized stereoselectively in good yields. The following implementation by the AG ERB in Pn PKS- and DEBS-essays was successful, whereas parts of these results led to a joint publication by the groups of KOERT and ERB.<sup>[116]</sup>

## B.7 Experimenteller Teil

### B.7.1 Vorbemerkungen zum Experimentellen Teil

#### A.7.1.1 Sprache

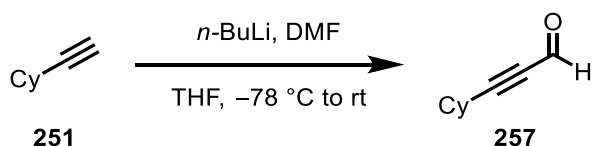
Der nachfolgende Teil ist in englischer Sprache verfasst.

#### A.7.1.2 Methods and Materials

All relevant methods and materials are described in section A.7.1.2.

### B.7.2 Synthesis of Synthons for Phoslactomycin Essays

#### B.7.2.1 Synthesis of 3-cyclohexylpropionaldehyde (**257**)



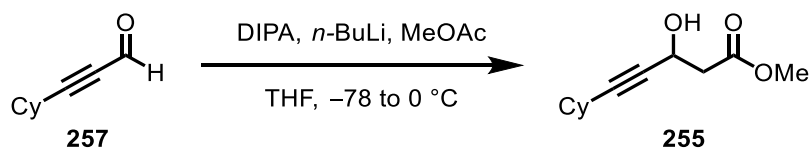
acetylene <b>251</b> [101.18, $\rho = 0.83\text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq.	3.84 mmol	0.50 mL
<i>n</i> -BuLi [2.50 M in hexane]	1.10 eq.	4.22 mmol	1.69 mL
DMF [73.09, $\rho = 0.94\text{ g/cm}^3$ ]	1.10 eq.	4.22 mmol	0.32 mL

To a solution of acetylene **251** in tetrahydrofuran (20 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  under an atmosphere of argon was added a solution of *n*-butyllithium dropwise. After 15 min dimethylformamide was added and the resulting solution was stirred for 1 h at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and 1 h at room temperature. A sat. ammonium chloride solution was added, the layers were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3x). The combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered, the volatiles removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/diethyl ether 10:1) to yield aldehyde **257** (0.52 g, 3.82 mmol, 99%) as colourless liquid.

**TLC:** 0.50 (*n*-pentane/diethyl ether 10:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 9.19$  (d, 1H,  $J = 0.7\text{ Hz}$ , CHO), 2.64-2.55 (m, 1H, Cy-CH), 1.86-1.82 (m, 2H, Cy- $\text{CH}_2$ ), 1.79-1.67 (m, 2H, Cy- $\text{CH}_2$ ), 1.58-1.47 (m, 3H, Cy- $\text{CH}_2$ ), 1.40-1.31 (m, 3H, Cy- $\text{CH}_2$ ) ppm.

The analytical data is in accordance with literature.<sup>[127]</sup>

**B.7.2.2 Synthesis of methyl 5-cyclohexyl-3-hydroxypent-4-ynoate (255)**

aldehyde <b>257</b> [136.19]	1.00 eq.	3.11 mmol	0.42 g
DIPA [101.19, $\rho = 0.72 \text{ g/cm}^3$ ]	1.10 eq.	3.43 mmol	0.48 mL
<i>n</i> -BuLi [2.50 M in hexane]	1.10 eq.	3.43 mmol	1.37 mL
MeOAc [74.08, $\rho = 0.93 \text{ g/cm}^3$ ]	1.10 eq.	3.43 mmol	0.27 mL

To a solution of diisopropylamine in tetrahydrofuran (15 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon was added a solution of *n*-butyllithium dropwise. After 30 min the solution was cooled to -78 °C, methyl acetate was added and the mixture stirred for 1 h. A solution of aldehyde **257** in tetrahydrofuran (1 mL) was added dropwise and stirring was continued for 30 min. After addition of sat. ammonium chloride solution the layers were separated and the aqueous was extracted with diethyl ether (3x). The combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered, the volatiles removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (deactivated silica gel, *n*-pentane/ethyl acetate 3:1) to yield hydroxy ester **255** (0.56 g, 2.64 mmol, 85%) as pale yellow oil.

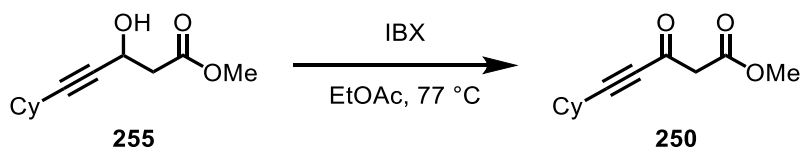
**TLC:**  $R_f = 0.20$  (*n*-pentane/ethyl acetate/triethylamine 10:1:0.1).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.75$  (q, 1H,  $^3J = 4.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHOH}$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.87 (d, 1H,  $^3J = 5.7 \text{ Hz}$ ,  $\text{OH}$ ), 2.73 (d, 1H,  $^3J = 1.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{MeO}_2\text{CCH}_2$ ), 2.72 (s, 1H,  $\text{MeO}_2\text{CCH}_2$ ), 2.43-2.34 (m, 1H,  $\text{Cy-CH}$ ), 1.80-1.72 (m, 2H,  $\text{Cy-CH}_2$ ), 1.71-1.64 (m, 2H,  $\text{Cy-CH}_2$ ), 1.54-1.45 (m, 1H,  $\text{Cy-CH}_2$ ), 1.43-1.36 (m, 2H,  $\text{Cy-CH}_2$ ), 1.34-1.24 (m, 3H,  $\text{Cy-CH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 171.9$  ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 80.1 ( $\text{Cy-C}\equiv\text{C}$ ), 79.2 ( $\text{Cy-C}\equiv\text{C}$ ), 59.0 ( $\text{CHOH}$ ), 51.9 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 42.4 ( $\text{MeO}_2\text{CCH}_2$ ), 32.5 (2x $\text{Cy-CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{Cy-CH}$ ), 25.8 (2x $\text{Cy-CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{Cy-CH}_2$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  233.1148, found 233.1152.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3448 (w), 2928 (s), 2853 (m), 2229 (w), 1737 (s), 1439 (m), 1406 (w), 1360 (w), 1276 (w), 1163 (s), 1055 (w), 1031 (m), 952 (w), 910 (w), 889 (w), 861 (w), 713 (w), 637 (w), 583 (w), 513 (w), 427 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**B.7.2.3 Synthesis of methyl 5-cyclohexyl-3-oxopent-4-ynoate (250)**


alcohol <b>255</b> [210.27]	1.00 eq.	2.39 mmol	504 mg
IBX [280.02]	3.00 eq.	7.16 mmol	2.01 g

To a solution of alcohol **255** in dry ethyl acetate (25 mL) was added 2-iodoxy benzoic acid and the mixture was heated at 77 °C overnight. After cooling to room temperature, *n*-pentane was added and the suspension filtered through a pad of celite (*n*-pentane). The volatiles were removed *in vacuo* to yield a 5:1 mixture of ketoester **250** and enol tautomer (490 mg, 2.35 mmol, 98%) as pale yellow oil. Due to decomposition only an analytical sample was purified by flash chromatography (deactivated silica gel, *n*-pentane/ethyl acetate 10:1).

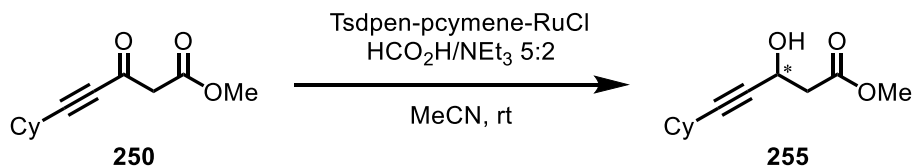
**TLC:**  $R_f = 0.74$  (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1).

**$^1\text{H-NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.76$  (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.57 (s, 2H,  $\text{MeO}_2\text{CCH}_2$ ), 2.60-2.53 (m, 1H,  $\text{Cy-CH}$ ), 1.86-1.79 (m, 2H,  $\text{Cy-CH}_2$ ), 1.74-1.66 (m, 2H,  $\text{Cy-CH}_2$ ), 1.56-1.45 (m, 3H,  $\text{Cy-CH}_2$ ), 1.40-1.29 (m, 3H,  $\text{Cy-CH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 178.9$  ( $\text{C=O}$ ), 166.7 ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 100.6 ( $\text{Cy-C}\equiv\text{C}$ ), 80.2 ( $\text{Cy-C}\equiv\text{C}$ ), 52.5 ( $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 51.3 ( $\text{MeO}_2\text{CCH}_2$ ), 31.4 (2x $\text{Cy-CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{Cy-CH}$ ), 25.5 (2x $\text{Cy-CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{Cy-CH}_2$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  231.0992, found 231.0997.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 2931 (s), 2856 (w), 2208 (m), 1746 (s), 1676 (s), 1649 (w), 1614 (m), 1443 (m), 1386 (w), 1364 (w), 1349 (w), 1322 (w), 1300 (w), 1249 (s), 1196 (w), 1169 (m), 1144 (w), 1107 (w), 1066 (w), 1042 (w), 1016 (m), 956 (w), 943 (w), 890 (w), 859 (w), 845 (w), 805 (m), 729 (w), 658 (w), 562 (w), 415 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**B.7.2.4 Synthesis of methyl 5-cyclohexyl-3-hydroxypent-4-ynoate (**255**)**

ketoester <b>250</b> [208.26]	1.00 eq.	0.48 mmol	100 mg
( <i>S,S</i> )-Tspen-pcymene-RuCl [636.21]	0.05 eq.	0.02 mmol	15 mg

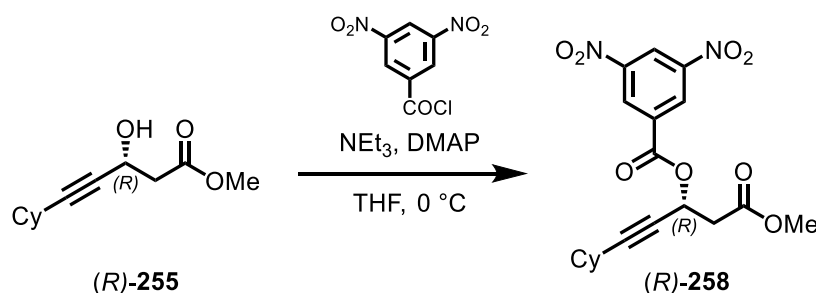
To a solution of (*S,S*)-Tspen-pcymene-RuCl in azeotropic mixture of formic acid/triethylamine (5:2, 1 mL) at room temperature under an atmosphere of argon was added ketoester **250** in acetonitrile (3 mL) and stirred overnight. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (deactivated silica gel, *n*-pentane/ethyl acetate 3:1) to yield hydroxy ester (*R*)-**255** (87 mg, 0.39 mmol, 81%) as pale yellow oil.

Following the same procedure using ketoester **250** (100 mg, 0.48 mmol, 1.00 eq.) and (*R,R*)-Tspen-pcymene-RuCl (15 mg, 0.02 mmol, 0.05 eq.) yielded hydroxy ester (*S*)-**250** (86 mg, 0.039 mmol, 81%) as pale yellow oil.

For analytical data see *rac*-**255** (*R<sub>f</sub>*, NMR, HRMS, IR).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ : +26° ((*R*)-**255**, *c* = 0.5, chloroform), −28° ((*S*)-**255**, *c* = 0.5, chloroform).

### B.7.2.5 Synthesis of 1-cyclohexyl-5-methoxy-5-oxopent-1-yn-3-yl 3,5-dinitrobenzoate ((*R*)-**258**) for HPLC-analysis



alcohol ( <i>R</i> )- <b>255</b> [210.27]	1.00 eq.	24 $\mu\text{mol}$	5 mg
3,5-dinitrobenzoylchloride [230.56]	1.30 eq.	31 $\mu\text{mol}$	7 mg
NEt <sub>3</sub> [101.19, $\rho = 0.73\text{ g/cm}^3$ ]	2.00 eq.	48 $\mu\text{mol}$	7 $\mu\text{L}$
DMAP [122.17]			cat.

To a solution of alcohol (*R*)-**255** in tetrahydrofuran (1 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon were added triethylamine, 3,5-dinitrobenzoylchloride and 4-dimethylaminopyridine successively. After 1 h sat. ammonium chloride solution and ethyl acetate were added. The layers were separated, the aqueous was extracted with ethyl acetate (3x2 mL) and the combined extracts were dried (magnesium sulfate) and filtered. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to yield ester (*R*)-**258** (9 mg, 22  $\mu\text{mol}$ , 93%) as pale yellow solid.

Following the same procedure using alcohol *rac*-**255** (14 mg, 67  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) yielded ester *rac*-**258** (24 mg, 59  $\mu\text{mol}$ , 88%).

**TLC:**  $R_f = 0.46$  (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 9.23$  (t, 1H,  $^4J = 2.1\text{ Hz}$ , Ph-CH), 9.15 (d, 2H,  $^4J = 2.0\text{ Hz}$ , Ph-CH), 6.07 (ddd, 1H,  $^3J = 8.8, 4.8, ^4J = 1.8\text{ Hz}$ , CH-O), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.08 (dd, 1H,  $^2J = 16.3, ^3J = 8.8\text{ Hz}$ , MeO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 2.95 (dd, 1H,  $^2J = 16.3, ^3J = 3.6\text{ Hz}$ , MeO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 2.46-2.37 (m, 1H, Cy-CH), 1.81-1.72 (m, 2H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.72-1.61 (m, 2H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.51-1.39 (m, 3H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.38-1.28 (m, 3H, Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 169.3$  (CO<sub>2</sub>Me), 161.3 (CO<sub>2</sub>Ph), 148.7 (2xPh-CNO<sub>2</sub>), 133.6 (Ph-CCO<sub>2</sub>), 129.6 (2xPh-C), 122.5 (Ph-C), 92.7 (Cy-C $\equiv$ C), 75.1 (Cy-C $\equiv$ C), 63.2 (CH-O), 52.2 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.2 (MeO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 32.1 (2xCy-CH<sub>2</sub>), 28.9 (Cy-CH), 25.7 (2xCy-CH<sub>2</sub>), 24.7 (Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (EI):**  $m/z$  calcd. for  $C_{19}H_{20}N_2O_8 [M]^+$  404.1220, found 404.1230.

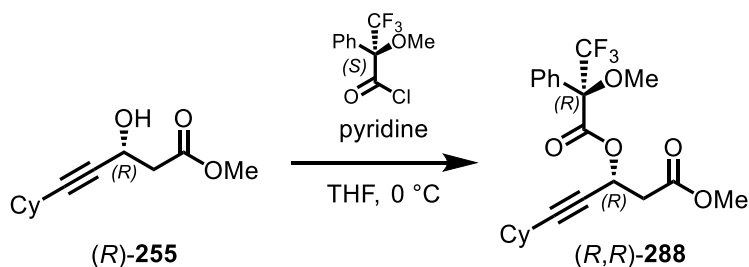
**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3102 (w), 2934 (w), 2856 (w), 1741 (s), 1629 (w), 1547 (s), 1450 (w), 1345 (s), 1273 (m), 1160 (m), 1076 (w), 989 (w), 921 (w), 730 (w), 721 (m)  $\text{cm}^{-1}$ .

**HPLC:** Chiralpak® IA, *n*-hexane/ethyl acetate (90:10),  $\vartheta = 20\text{ }^\circ\text{C}$ , flow: 0.70 mL/min,  $t_R = 42.46$  ((*R*)-**258**), 45.99 ((*S*)-**258**).

**m.p.** 41  $^\circ\text{C}$  (ethyl acetate).

$[\alpha]^{20}_D$ : +9.5° ((*R*)-**258**,  $c = 0.4$ , chloroform).

#### B.7.2.6 Synthesis of methyl (*R*)-5-cyclohexyl-3-(((*R*)-3,3,3-trifluoro-2-methoxy-2-phenylpropanoyl)oxy)pent-4-ynoate ((*R,R*)-**288**)



alcohol ( <i>R</i> )- <b>255</b> [210.27]	1.00 eq.	24 $\mu\text{mol}$	5 mg
pyridine [79.10, $\rho = 0.98\text{ g/cm}^3$ ]	1.30 eq.	31 $\mu\text{mol}$	7 mg
( <i>S</i> )-MOSHER's acid chloride [252.62, $\rho = 1.35\text{ g/cm}^3$ ]	2.00 eq.	48 $\mu\text{mol}$	7 $\mu\text{L}$

To a solution of alcohol (*R*)-**255** (5 mg, 24  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) in methylene chloride (1 mL) at 0  $^\circ\text{C}$  under an atmosphere of argon was added pyridine (4  $\mu\text{L}$ , 48  $\mu\text{mol}$ , 2.00 eq.) and (*S*)-MOSHER's acid chloride (8  $\mu\text{L}$ , 36  $\mu\text{mol}$ , 1.50 eq.). The mixture was stirred for 1 h reaching room temperature and water (3 mL) was added afterwards. The layers were separated, the aqueous was extracted with methylene chloride (3x) and the combined organic extracts were dried (magnesium sulfate). The volatiles were removed *in vacuo* and the analysis carried out with the crude MOSHER ester (*R,R*)-**288** (10 mg, 23  $\mu\text{mol}$ , 98%). Purification by flash chromatography (deactivated silica gel, *n*-pentane/ethyl acetate) led to elimination of the MOSHER-residue.

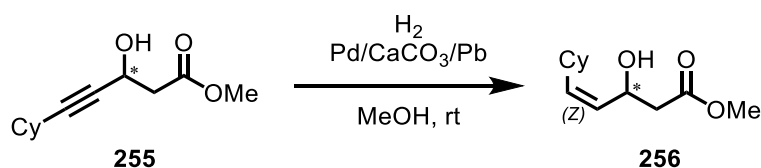
Following the same procedure using alcohol (*R*)-**255** (5 mg, 24  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) and (*R*)-MOSHER's acid chloride (8  $\mu\text{L}$ , 36  $\mu\text{mol}$ , 1.50 eq.) yielded crude MOSHER-ester (*R,S*)-**288** (10 mg, 23  $\mu\text{mol}$ , 98%).

**Analytical data for (*R,R*)-288:**

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.61-7.34 (m, 5H, Ph-CH), 5.93 (ddd, 1H,  $^3J$  = 9.5, 4.28,  $^4J$  = 1.9 Hz, CHO), 3.68 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.54 (s, 3H, C<sub>q</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.98-2.72 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me), 2.44-2.32 (m, 1H, Cy-CH), 1.80-1.28 (m, 10H, Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.

**Analytical data for (*R,S*)-288:**

**<sup>1</sup>H-NMR:** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.61-7.34 (m, 5H, Ph-CH), 5.98 (ddd, 1H,  $^3J$  = 9.5, 4.28,  $^4J$  = 1.9 Hz, CHO), 3.60 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 3H, C<sub>q</sub>OCH<sub>3</sub>), 2.94-2.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me), 2.47-2.36 (m, 1H, Cy-CH), 1.82-1.30 (m, 10H, Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.

**B.7.2.7 Synthesis of methyl (*Z*)-5-cyclohexyl-3-hydroxypent-4-enoate (256)**


alcohol ( <i>R</i> )- <b>255</b> [210.27]	1.00 eq.	0.36 mmol	75 mg
Pd/CaCO <sub>3</sub> [5 w%, poisoned with lead]	0.05 eq.	0.02 mmol	38 mg

To a solution of alcohol (*R*)-**255** in methanol (4 mL) at room temperature was added LINDLAR's catalyst and the vessel was purged with hydrogen (balloon). After 2 h the mixture was filtered through a pad of Celite (methanol), the volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to yield allylic alcohol (*R,Z*)-**256** (74 mg, 0.35 mmol, 92%) as pale yellow oil. (*R,E*)-Allylic alcohol as minor side product (6%) could not be separated.

Following the same procedure using alcohol (*S*)-**255** (70 mg, 0.33 mmol, 1.00 eq.) yielded allylic alcohol (*S,Z*)-**256** (68 mg, 0.32 mmol, 96%).

**TLC:**  $R_f$  = 0.26 (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.35 (dd, 1H,  $^3J$  = 11.1, 9.4 Hz, CyCH=), 5.30 (dd, 1H,  $^3J$  = 11.1, 8.6 Hz, =CHCHOH), 4.87 (dt, 1H,  $^3J$  = 8.2, 3.6 Hz, CHOH), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.66 (bs, 1H, OH), 2.57 (dd, 1H,  $^2J$  = 16.2,  $^3J$  = 8.7 Hz, MeO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 2.48 (dd, 1H,  $^2J$  = 16.2,  $^3J$  = 3.5 Hz, MeO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 2.36-2.27



(m, 1H, Cy-CH), 1.71-1.64 (m, 3H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.55-1.50 (m, 1H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.32-1.25 (m, 3H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.19-1.04 (m, 3H, Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.

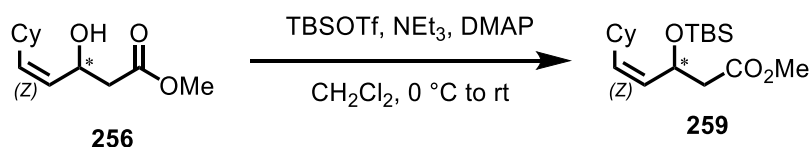
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 172.7 (CO<sub>2</sub>Me), 139.1 (CyCH=), 128.1 (=CHCHOH), 64.5 (CHOH), 51.8 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41.8 (MeO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 36.9 (Cy-CH), 33.3 (2xCy-CH<sub>2</sub>), 25.8 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.7 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.6 (Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 235.1305, found 235.1309.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3447 (w), 3002 (w), 2923 (s), 2850 (m), 1736 (s), 1438 (m), 1350 (w), 1260 (w), 1203 (w), 1164 (s), 1136 (w), 1094 (w), 1039 (m), 1014 (w), 949 (w), 890 (w), 842 (w), 796 (w), 758 (w), 563 (w), 491 (w), 441 (w), 428 (w) cm<sup>-1</sup>.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +9.3° ((*R,Z*)-**256**, c = 0.5, chloroform), -9.5° ((*S,Z*)-**256**, c = 0.5, chloroform).

#### B.7.2.8 Synthesis of methyl (*Z*)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-cyclohexylpent-4-enoate (**259**)



alcohol ( <i>R</i> )- <b>256</b> [212.29]	1.00 eq.	0.34 mmol	73 mg
TBSOTf	2.00 eq.	0.69 mmol	0.16 mL
NEt <sub>3</sub> [101.19, $\rho$ = 0.73 g/cm <sup>3</sup> ]	3.00 eq.	1.03 mmol	0.14 mL
DMAP [122.17]			cat.

To a solution of alcohol (*R*)-**256** in methylene chloride (4 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon was added triethylamine, *tert*-butyldimethylsilyl triflate and 4-dimethylaminopyridine successively. The mixture was stirred overnight reaching room temperature after which sat. ammonium chloride solution was added. The layers were separated, the aqueous was extracted with methylene chloride (3x), the combined extracts were dried (magnesium sulfate) and filtered. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash

chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 40:1) to yield TBS-ether (*R*)-**259** (92 mg, 0.28 mmol, 82%) as pale yellow oil.

Following the same procedure using alcohol (*S*)-**256** (65 mg, 0.31 mmol, 1.00 eq.) yielded TBS-ether (*S*)-**259** (88 mg, 0.27 mmol, 88%).

**TLC:**  $R_f$  = 0.62 (*n*-pentane/ethyl acetate 20:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.25 (dd, 1H,  $^3J$  = 11.2, 8.3 Hz, CyCH=), 5.30 (dd, 1H,  $^3J$  = 11.2, 9.4 Hz, =CHCHOSi), 4.91 (dt, 1H,  $^3J$  = 8.7, 4.6 Hz, CHOH), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.55 (dd, 1H,  $^2J$  = 14.4,  $^3J$  = 8.8 Hz, MeO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 2.48 (dd, 1H,  $^2J$  = 14.4,  $^3J$  = 3.6 Hz, MeO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 2.32-2.25 (m, 1H, Cy-CH), 1.74-1.63 (m, 5H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.53-1.47 (m, 1H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.33-1.24 (m, 2H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.10-1.00 (m, 2H, Cy-CH<sub>2</sub>), 0.84 (s, 9H, <sup>*t*</sup>Bu), 0.04 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.03 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

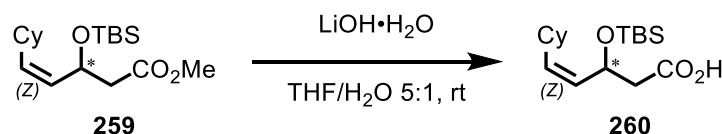
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 171.5 (CO<sub>2</sub>Me), 136.1 (Cy-CH=), 130.2 (Cy-CH=CH), 66.2 (CHOSi), 51.5 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 44.3 (MeO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 36.9 (Cy-CH), 33.4 (Cy-CH<sub>2</sub>), 33.0 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.9 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.7 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.7 (<sup>*t*</sup>Bu), 25.6 (Cy-CH<sub>2</sub>), 18.0 (<sup>*t*</sup>Bu-C<sub>q</sub>), -4.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.1 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 349.2169, found 349.2175.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3102 (w), 2932 (m), 2856 (w), 1741 (s), 1628 (w), 1598 (w), 1547 (s), 1448 (w), 1345 (s), 1273 (m), 1160 (m), 1077 (w), 988 (w), 920 (w), 724 (m), 545 (w) cm<sup>-1</sup>.

**$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ :** +12° ((*R*)-**259**, c = 0.5, chloroform), -14° ((*S*)-**259**, c = 0.5, chloroform).

### B.7.2.9 Synthesis of (Z)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-cyclohexylpent-4-enoic acid (**260**)



ester ( <i>R</i> )- <b>259</b> [326.55]	1.00 eq.	0.26 mmol	85 mg
LiOH·H <sub>2</sub> O [41.95]	10.0 eq.	2.60 mmol	109 mg

To a solution of ester (*R*)-**259** in a 5:1 mixture of tetrahydrofuran/water (6 mL) at room temperature was added lithium hydroxide monohydrate and the mixture was stirred overnight. After addition of water the pH-value was adjusted (pH = 3) with hydrochloric acid (1 M). The mixture was extracted with ethyl acetate (3x), the combined extracts were dried (magnesium sulfate) and filtered. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to yield acid (*R*)-**260** (60 mg, 0.18 mmol, 71%) as pale yellow oil.

Following the same procedure using ester (*S*)-**259** (81 mg, 0.25 mmol, 1.00 eq.) yielded acid (*S*)-**260** (58 mg, 0.18 mmol, 72%).

**TLC:**  $R_f = 0.22$  (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 10.43$  (brs, 1H, CO<sub>2</sub>H), 5.31-5.23 (m, 2H, CyCH=CH), 4.94-4.89 (m, 1H, CHOSi), 2.55 (dd, 1H,  $^2J = 15.2$ ,  $^3J = 7.2$  Hz, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 2.48 (dd, 1H,  $^2J = 15.1$ ,  $^3J = 4.6$  Hz, HO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 2.28-2.21 (m, 1H, Cy-CH), 1.74-1.63 (m, 4H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.53-1.47 (m, 1H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.33-1.24 (m, 2H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.20-1.14 (m, 1H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.11-1.02 (m, 2H, Cy-CH<sub>2</sub>), 0.88 (s, 9H, *t*Bu), 0.10 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.08 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

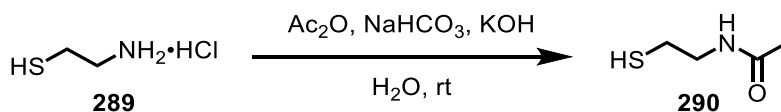
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.7$  (CO<sub>2</sub>Me), 137.1 (CyCH=), 129.0 (=CHCHOH), 66.1 (CHOSi), 43.4 (MeO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>), 37.1 (Cy-CH), 33.3 (Cy-CH<sub>2</sub>), 32.8 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.8 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.7 (*t*Bu), 25.7 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.6 (Cy-CH<sub>2</sub>), -4.3 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), -5.1 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm (*t*Bu-C<sub>q</sub> was not detectable due to low intensity).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>O<sub>3</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 335.2013, found 335.2020.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 2926 (s), 2854 (m), 1712 (s), 1472 (w), 1463 (w), 1448 (w), 1409 (w), 1361 (w), 1335 (w), 1296 (w), 1254 (m), 1225 (w), 1185 (w), 1138 (w), 1084 (m), 1006 (w), 957 (w), 890 (w), 835 (s), 813 (w), 776 (m), 744 (w), 670 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ :**  $+10^{\circ}$  ((*R*)-**260**,  $c = 0.6$ , chloroform),  $-9.5^{\circ}$  ((*S*)-**260**,  $c = 0.6$ , chloroform).

#### B.7.2.10 Synthesis of *N*-(2-mercaptoethyl)acetamide (**290**)



cysteamine hydrochloride <b>289</b> [113.60]	1.00 eq.	44.0 mmol	5.00 g
$\text{NaHCO}_3$ [84.01]	3.00 eq.	132 mmol	11.1 g
$\text{KOH}$ [56.11]	1.00 eq.	44.0 mmol	2.47 g
$\text{Ac}_2\text{O}$ [102.09, $\rho = 1.08 \text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq.	44.0 mmol	4.16 mL

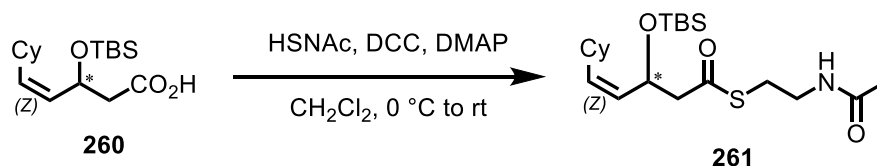
To a solution of cysteamine hydrochloride **289** in water (250 mL) at room temperature were added sodium bicarbonate and potassium hydroxide. After 10 min, acetic anhydride was added dropwise and the mixture was stirred for 2 h. The pH-value was adjusted (pH = 4) with conc. hydrochloric acid and the mixture extracted with ethyl acetate (3x). The combined extracts were dried (sodium sulfate), filtered and the volatiles removed *in vacuo* to yield acetamide **290** (5.00 g, 42.0 mmol, 95%) as colourless liquid.

**TLC:**  $R_f = 0.20$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.95$  (bs, 1H, *NH*), 3.44 (q, 2H,  $^3J = 6.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.68 (dt, 2H,  $^3J = 8.4, 6.4 \text{ Hz}$ ,  $\text{HSCH}_2$ ), 2.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.35 (t, 1H,  $^3J = 8.4 \text{ Hz}$ , *SH*) ppm.

The analytical data is in accordance with literature.<sup>[128]</sup>

### B.7.2.11 Synthesis of *S*-(2-acetamidoethyl) (Z)-3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-5-cyclohexylpent-4-enthioate (**261**)



acid ( <i>R</i> )- <b>260</b> [312.53]	1.00 eq.	0.18 mmol	55 mg
HSNac [119.19]	4.00 eq.	0.70 mmol	84 mg
DCC [101.19]	1.30 eq.	0.23 mmol	47 mg
DMAP [122.17]			cat.

To a solution of acid (*R*)-**260** in methylene chloride (3 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon were added *N*-acetylcysteamine, 4-dimethylaminopyridine and dicyclohexylcarbodiimide successively. After 30 min at 0 °C the mixture was stirred for 2 h at room temperature and water was added. The aqueous layer was extracted with methylene chloride (3x), the combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered and the volatiles removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to yield SNAc-ester (*R*)-**261** (71 mg, 0.17 mmol, 98%) as pale yellow oil.

Following the same procedure using acid (*S*)-**260** (58 mg, 0.19 mmol, 1.00 eq.) yielded SNAc-ester (*S*)-**261** (65 mg, 0.16 mmol, 85%).

**TLC:**  $R_f$  = 0.22 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.81 (bs, 1H, NH), 5.26-5.17 (m, 2H, CyCH=CH), 4.94 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.0, 4.4 Hz, CHOSi), 3.43 (dq, 2H, <sup>3</sup>*J* = 6.4, 2.5 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.01 (dq, 2H, <sup>3</sup>*J* = 6.8, 6.4 Hz, SCH<sub>2</sub>), 2.82 (dd, 1H, <sup>2</sup>*J* = 14.2, <sup>3</sup>*J* = 8.6 Hz, SOCCH<sub>2</sub>), 2.53 (dd, 1H, <sup>2</sup>*J* = 14.2, <sup>3</sup>*J* = 4.4 Hz, SOCCH<sub>2</sub>), 2.30-2.21 (m, 1H, Cy-CH), 1.97 (s, 3H, OCCH<sub>3</sub>), 1.73-1.63 (m, 4H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.49-1.44 (m, 1H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.33-1.26 (m, 2H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.20-1.14 (m, 1H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.10-1.00 (m, 2H, Cy-CH<sub>2</sub>), 0.84 (s, 9H, <sup>*t*</sup>Bu), 0.03 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.02 (s, 3H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 197.5 (OCS), 170.2 (OCMe), 136.3 (CyCH=), 129.8 (=CHCHOSi), 66.3 (CHOH), 53.1 (SOCCH<sub>2</sub>), 39.6 (H<sub>2</sub>CN), 37.0 (Cy-CH), 33.3 (Cy-CH<sub>2</sub>), 32.9 (Cy-CH<sub>2</sub>), 28.8 (SCH<sub>2</sub>), 25.9 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.7 (<sup>*t*</sup>Bu),



(bs, 1H, CHOH), 2.34-2.26 (m, 1H, Cy-CH), 1.97 (s, 1H, OCCH<sub>3</sub>) 1.73-1.63 (m, 4H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.55-1.50 (m, 1H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.34-1.26 (m, 2H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.20-1.02 (m, 3H, Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.

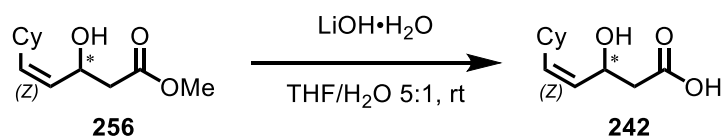
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 198.7 (OCS), 170.4 (OCMe), 139.4 (CyCH=), 127.8 (=CHCHOH), 65.1 (CHOH), 51.4 (SOCCH<sub>2</sub>), 39.3 (H<sub>2</sub>CN), 36.9 (Cy-CH), 33.3 (Cy-CH<sub>2</sub>), 33.2 (Cy-CH<sub>2</sub>), 28.8 (SCH<sub>2</sub>), 25.8 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.7 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.6 (Cy-CH<sub>2</sub>), 23.3 (OCCH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 322.1447, found 322.1454.

**FT-IR:** *v*<sub>max</sub>(film): 3294 (m), 3088 (w), 3001 (w), 2924 (s), 2850 (w), 1688 (w), 1656 (s), 1552 (m), 1446 (w), 1374 (w), 1291 (w), 1240 (w), 1197 (w), 1098 (w), 1037 (m), 982 (w), 948 (w), 890 (w), 747 (w), 631 (w), 598 (w) cm<sup>-1</sup>.

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** +16° ((*R*)-**241**, c = 0.7, chloroform), −20° ((*S*)-**241**, c = 0.8, chloroform).

### B.7.2.13 Synthesis of (*Z*)-5-cyclohexyl-3-hydroxypent-4-enoic acid (**242**)



hydroxy ester ( <i>R</i> )- <b>256</b> [212.29]	1.00 eq.	0.21 mmol	44 mg
LiOH·H <sub>2</sub> O [41.95]	10.0 eq.	2.07 mmol	87 mg

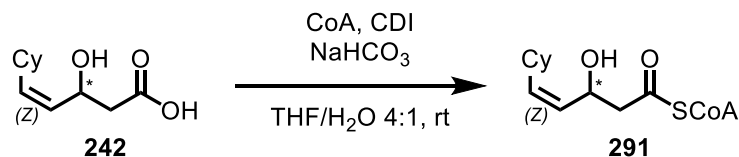
To a solution of hydroxy ester (*R*)-**256** in a 5:1 mixture of tetrahydrofuran/water (2.4 mL) at room temperature was added lithium hydroxide monohydrate and the mixture was stirred overnight. After addition of water the pH-value was adjusted (pH = 3) with hydrochloric acid (1 M), the mixture extracted with ethyl acetate (3x) and the combined extracts were dried (magnesium sulfate). The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to yield acid (*R*)-**242** (35 mg, 0.18 mmol, 85%) as pale yellow oil.

Following the same procedure using hydroxy ester (*S*)-**256** (23 mg, 0.11 mmol, 1.00 eq.) yielded acid (*S*)-**242** (20 mg, 0.10 mmol, 93%).

**TLC:** *R<sub>f</sub>* = 0.15 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

- <sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.41-5.30 (m, 2H, CyCH=CH), 4.89 (dt, 1H, <sup>3</sup>*J* = 8.6, 3.8 Hz, CHOH), 2.63 (dd, 1H, <sup>2</sup>*J* = 16.4, 8.6 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 2.53 (dd, 1H, <sup>2</sup>*J* = 16.4, <sup>3</sup>*J* = 3.8 Hz, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 2.35-2.27 (m, 1H, Cy-CH), 1.74-1.63 (m, 4H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.57-1.51 (m, 1H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.34-1.02 (m, 6H, Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.
- <sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 176.3 (CO<sub>2</sub>H), 139.6 (CyCH=), 127.6 (=CHCHOH), 64.4 (CHOH), 41.6 (CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>H), 36.9 (Cy-CH), 33.2 (Cy-CH<sub>2</sub>), 32.2 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.8 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.7 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.6 (Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.
- HRMS (ESI):** *m/z* calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>−</sup> 197.1183, found 197.1185.
- FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3005 (w), 2923 (s), 2850 (w), 2664 (w), 1711 (s), 1447 (m), 1399 (w), 1275 (w), 1219 (w), 1175 (w), 1137 (w), 1037 (m), 1005 (w), 949 (w), 890 (w), 759 (w), 645 (w), 452 (w) cm<sup>−1</sup>.
- [ $\alpha$ ]<sup>20</sup><sub>D</sub>:** +10° ((*R*)-**242**, *c* = 0.4, chloroform), −9.4° ((*S*)-**242**, *c* = 0.4, chloroform).

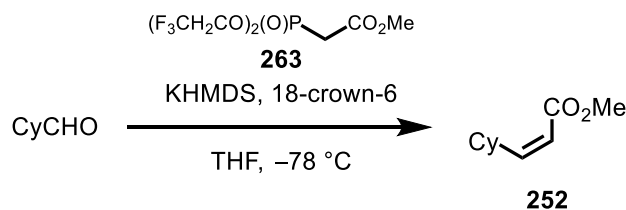
#### B.7.2.14 Synthesis of CoA-(*Z*)-5-cyclohexyl-3-hydroxypent-4-enoate (**291**)



acid <b>242</b> [198.26]	4.80 eq.	31 $\mu\text{mol}$	6 mg
CoA · 3Li <sup>+</sup> [785.33]	1.00 eq.	5 $\mu\text{mol}$	4 mg
CDI [162.15]	4.00 eq.	25 $\mu\text{mol}$	4 mg

To a solution of acid **242** in tetrahydrofuran (0.2 mL) was added carbonyl diimidazole. After 1 h, CoA trilithium salt dissolved in sodium bicarbonate solution (0.5 M, 50  $\mu\text{L}$ ) was added and stirred for 1 h at room temperature. The mixture was flash frozen in liquid nitrogen and lyophilized overnight. The crude product **291** was used without further purification for HPLC analysis by the ERB-group.



**B.7.2.15 Synthesis of methyl (Z)-3-cyclohexylacrylate (252)**

cyclohexyl carbaldehyde [112.17, $\rho = 0.73\text{ g/cm}^3$ ]	1.00 eq.	2.25 mmol	0.30 mL
phosphonoacetate <b>263</b> [318.11, $\rho = 1.50\text{ g/cm}^3$ ]	1.20 eq.	3.03 mmol	0.64 mL
KHMDs [0.5 M in toluene]	1.15 eq.	2.90 mmol	5.80 mL
18-crown-6 [264.12]	1.15 eq.	2.90 mmol	0.77 g

To a solution of phosphonoacetate **263** and 18-crown-6 in tetrahydrofuran (15 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon was added a solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide dropwise. After 30 min the solution was cooled to  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and cyclohexyl carbaldehyde was added dropwise. The solution was stirred 1 h at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and afterwards reaching room temperature overnight. A sat. ammonium chloride solution and diethyl ether were added, the layers separated and the aqueous was extracted with diethyl ether (3x). The combined extracts were dried (magnesium sulfate), the volatiles removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/diethyl ether 50:1) to yield ester **252** (0.37 g, 2.20 mmol, 87%) as colourless liquid.

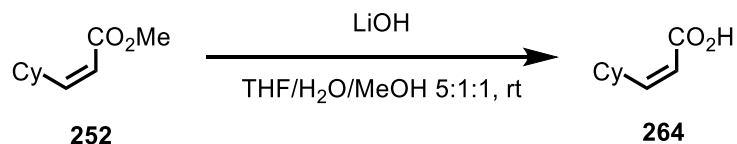
**TLC:**  $R_f = 0.40$  (*n*-pentane/diethyl ether 50:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 6.03$  (dd, 1H,  $^3J = 11.5, 10.0\text{ Hz}$ , CyCH=CH), 5.66 (dd, 1H,  $^3J = 11.5, ^4J = 1.0\text{ Hz}$ , CyCH=CH), 3.70 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.34-3.25 (m, 1H, Cy-CH), 1.74-1.64 (m, 5H, Cy- $\text{CH}_2$ ), 1.40-1.30 (m, 2H, Cy- $\text{CH}_2$ ), 1.23-1.13 (m, 1H, Cy- $\text{CH}_2$ ), 1.12-1.03 (m, 2H, Cy- $\text{CH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 166.8$  ( $\text{CO}_2\text{Me}$ ), 156.1 (CyCH=CH), 117.1 (CyCH=CH), 51.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 37.3 (Cy-CH), 32.3 (2xCy- $\text{CH}_2$ ), 25.9 (Cy- $\text{CH}_2$ ), 25.4 (2xCy- $\text{CH}_2$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  191.1043, found 191.1042.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 2965 (w), 2926 (s), 2854 (w), 2358 (m), 2035 (m), 2029 (w), 1728 (s), 1193 (w), 1176 (m), 483 (m), 453 (m), 439 (m), 424 (s)  $\text{cm}^{-1}$ .

**B.7.2.16 Synthesis of (Z)-3-cyclohexylacrylic acid (264)**

ester <b>252</b> [168.24]	1.00 eq.	0.62 mmol	104 mg
LiOH·H <sub>2</sub> O [41.95]	10.0 eq.	6.18 mmol	259 mg

To a solution of ester **252** in a 5:1:1 mixture of tetrahydrofuran/water/methanol (7 mL) at room temperature was added lithium hydroxide monohydrate and the mixture was stirred overnight. After addition of water the pH-value was adjusted (pH = 3) with hydrochloric acid (1 M) and the mixture extracted with diethyl ether (3x). The combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered, the volatiles removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1) to yield acid **264** (80 mg, 0.52 mmol, 84%) as white solid.

**TLC:**  $R_f$  = 0.55 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

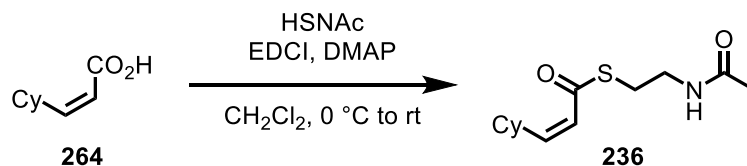
**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 6.15 (dd, 1H,  $^3J$  = 11.3, 10.2 Hz, CyCH=CH), 5.67 (d, 1H,  $^3J$  = 11.3 Hz, CyCH=CH), 3.33-3.26 (m, 1H, Cy-CH), 1.73-1.64 (m, 5H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.42-1.30 (m, 2H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.25-1.06 (m, 3H, Cy-CH<sub>2</sub>) ppm. (CO<sub>2</sub>H was not detectable due to rapid exchange with the solvent).

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 170.0 (CO<sub>2</sub>H), 158.1 (CyCH=CH), 116.6 (CyCH=CH), 37.4 (Cy-CH), 32.3 (2xCy-CH<sub>2</sub>), 25.9 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.4 (2xCy-CH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub> [M]<sup>−</sup> 153.0921, found 153.0921.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 2926 (s), 2852 (w), 2734 (w), 2575 (w), 1694 (s), 1638 (w), 1439 (m), 1351 (w), 1290 (w), 1270 (w), 1242 (m), 1215 (w), 1135 (w), 1029 (w), 965 (w), 931 (w), 892 (w), 827 (w), 798 (w), 729 (w), 695 (w), 451 (w) cm<sup>−1</sup>.

**m.p.:** 107 °C (methylene chloride).

**B.7.2.17 Synthesis of *S*-(2-acetamidoethyl) (*Z*)-3-cyclohexylprop-2-enethioate (236)**

acid <b>264</b> [312.53]	1.00 eq.	0.13 mmol	20 mg
HSNAC [119.19]	4.00 eq.	0.52 mmol	62 mg
EDCI [191.70]	1.60 eq.	0.21 mmol	40 mg
DMAP [122.17]			cat.

To a solution of acid **264** in methylene chloride (2 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon were added *N*-acetylcysteamine, 4-dimethylaminopyridine and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride successively. The mixture was stirred overnight reaching room temperature after which water was added. The layers were separated and the aqueous was extracted with methylene chloride (3x). The combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered, the volatiles removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to yield SNAc-ester **236** (30 mg, 0.11 mmol, 82%) as pale yellow oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.17 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 5.97 (dd, 1H,  $^3J$  = 11.3,  $^4J$  = 0.67 Hz, Cy-CH=CH), 5.87 (dd, 1H,  $^3J$  = 11.3, 9.7 Hz, Cy-CH=CH), 5.83 (bs, 1H, NH), 3.47 (q, 2H,  $^3J$  = 6.2 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.23-3.15 (m, 1H, Cy-CH), 3.08 (t, 2H,  $^3J$  = 6.2 Hz, SCH<sub>2</sub>) 1.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.75-1.64 (m, 5H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.37-1.29 (m, 2H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.22-1.06 (m, 3H, Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.

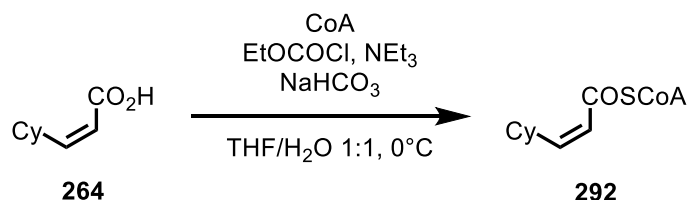
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 189.8 (OCS), 153.1 (Cy-CH=CH), 124.0 (Cy-CH=CH), 39.8 (NCH<sub>2</sub>), 38.4 (SCH<sub>2</sub>), 32.2 (2xCy-CH<sub>2</sub>), 28.6 (Cy-CH), 25.8 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.4 (2xCy-CH<sub>2</sub>), 23.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. (NC=O was not detectable due to low intensity).

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 278.1185, found 278.1187.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3283 (w), 3080 (w), 2924 (s), 2850 (w), 1672 (w), 1653 (s), 1623 (w), 1550 (m), 1446 (w), 1408 (w), 1373 (w), 1289 (w), 1262 (w), 1197 (w),

1099 (w), 1000 (s), 951 (s), 891 (w), 830 (m), 803 (w), 776 (w), 600 (w), 552 (w), 535 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

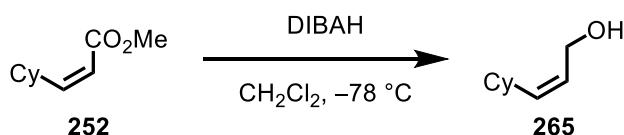
#### B.7.2.18 Synthesis of CoA-(Z)-3-cyclohexylacrylate (**292**)



acid <b>264</b> [312.53]	10.0 eq.	51 $\mu\text{mol}$	8 mg
$\text{NEt}_3$ [101.19, $\rho = 0.73 \text{ g/cm}^3$ ]	5.00 eq.	25 $\mu\text{mol}$	3.5 $\mu\text{L}$
ethyl chloroformate [108.53, $\rho = 1.14 \text{ g/cm}^3$ ]	5.00 eq.	25 $\mu\text{mol}$	2.4 $\mu\text{L}$
$\text{CoA} \cdot \text{H}_2\text{O}$ [785.55]	1.00 eq.	5 $\mu\text{mol}$	cat.

To a solution of acid **264** in tetrahydrofuran (0.2 mL) at 0 °C was added triethylamine and ethyl chloroformate. After 45 min, CoA-hydrate dissolved in sodium bicarbonate solution (0.5 M, 0.2 mL) was added and stirred for 45 min at room temperature. The mixture was flash frozen in liquid nitrogen and lyophilized overnight. The crude product **292** was used without further purification for HPLC analysis by the ERB-group.

#### B.7.2.19 Synthesis of (Z)-3-cyclohexylprop-2-en-1-ol (**265**)



ester <b>252</b> [312.53]	1.00 eq.	2.17 mmol	0.37 g
DIBALH [1.0 M in tetrahydrofuran]	2.50 eq.	5.42 mmol	3.5 $\mu\text{L}$

To a solution of ester **252** in methylene chloride (10 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  under an atmosphere of argon was added a solution of diisobutylaluminium hydride dropwise. After 1 h a sat. ROCHELLE-salt solution was added and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. After extraction with methylene chloride (3x) the combined extracts were dried (magnesium sulfate) and filtered. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash

chromatography (*n*-pentane/diethyl ether 5:1) to yield (*Z*)-alcohol **265** (0.34 g, 2.02 mmol, 93%) as colourless liquid.

**TLC:**  $R_f = 0.27$  (*n*-pentane/ethyl acetate 4:1).

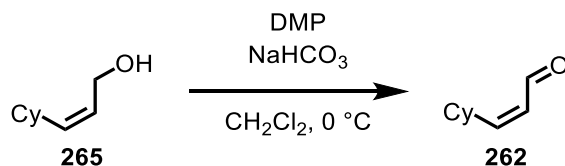
**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.50$  (ddt, 1H,  $^3J = 11.0$ , 4.1,  $^4J = 0.8$  Hz, CyCH=CH), 5.39 (m, 1H, CyCH=CH), 4.20 (t, 2H,  $^3J = 5.60$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2.33-2.24 (m, 1H, Cy-CH), 1.74-1.68 (m, 2H, Cy- $\text{CH}_2$ ), 1.67-1.57 (m, 3H, Cy- $\text{CH}_2$ , -OH), 1.28 (ddt,  $J = 25.4$ , 12.5, 3.2 Hz, 2H, Cy- $\text{CH}_2$ ), 1.21-1.13 (m, 2H, Cy- $\text{CH}_2$ ), 1.13-1.04 (m, 2H, Cy- $\text{CH}_2$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 139.3$  (CyCH=CH), 126.4 (CyCH=CH), 58.8 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 36.6 (Cy-CH), 33.4 (2xCy- $\text{CH}_2$ ), 25.9 (Cy- $\text{CH}_2$ ), 25.8 (2xCy- $\text{CH}_2$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  could not be detected.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3314 (w), 3010 (w), 2921 (s), 2849 (m), 1655 (w), 1447 (m), 1342 (w), 1260 (w), 1208 (w), 1094 (w), 1033 (w), 1003 (s), 960 (w), 933 (w), 889 (m), 840 (w), 801 (m), 704 (w), 552 (w), 427 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### B.7.2.20 Synthesis of (*Z*)-3-cyclohexylacrylaldehyde (**262**)

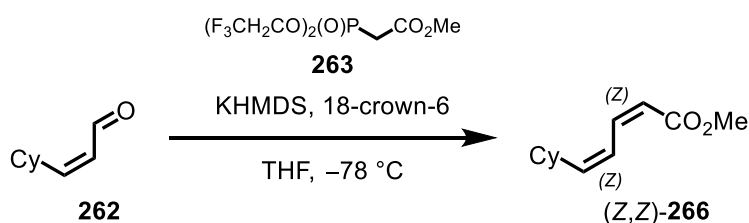


alcohol <b>265</b> [140.23]	1.00 eq.	0.71 mmol	100 mg
$\text{NaHCO}_3$ [84.01]	3.00 eq.	2.14 mmol	160 mg
DMP [424.14]	1.10 eq.	0.78 mmol	333 mg

To a solution of alcohol **265** in methylene chloride (8 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon was added sodium bicarbonate and *Dess-Martin* periodinane in one portion. After 30 min sat. solutions of sodium bicarbonate and sodium thiosulfate were added and the mixture was stirred at room temperature for 15 min. The solution was extracted with methylene chloride (3x) and the combined extracts were dried (magnesium sulfate) and filtered. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/diethyl ether 10:1) to yield aldehyde **262** (82 mg, 0.59 mmol, 83%) as colourless liquid.

- TLC:**  $R_f = 0.55$  (*n*-pentane/diethyl ether 5:1).
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 10.08$  (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz, CHO), 6.46 (t, 1H,  $J = 10.9$  Hz, CyCH=CH), 5.85 (ddd, 1H,  $J = 10.9, 8.3, 0.9$  Hz, CyCH=CH), 3.03 (ddt, 1H,  $J = 21.9, 10.9, 3.5$  Hz, Cy-CH), 1.80-1.69 (m, 5H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.40-1.15 (m, 5H, Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 191.2$  (CHO), 158.7 (CyCH=CH), 128.2 (CyCH=CH), 37.0 (Cy-CH), 32.9 (2xCy-CH<sub>2</sub>), 25.5 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.2 (2xCy-CH<sub>2</sub>) ppm. (NMR contains *n*-pentane as impurity because of volatility of aldehyde **262**).
- HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  161.0937, found 161.0937.
- FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (neat): 2924 (s), 2852 (m), 1687 (s), 1632 (w), 1448 (m), 1393 (w), 1348 (w), 1270 (w), 1229 (w), 1159 (w), 1121 (w), 1099 (w), 1064 (w), 1032 (w), 973 (m), 890 (w), 845 (w), 683 (w), 609 (w), 571 (w), 518 (w), 432 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### B.7.2.21 Synthesis of methyl (2Z,4Z)-5-cyclohexylpenta-2,4-dienoate ((Z,Z)-266)



aldehyde <b>262</b> [138.21]	1.00 eq.	0.29 mmol	40 mg
phosphonoacetate <b>263</b> [318.11, $\rho = 1.50$ g/cm <sup>3</sup> ]	1.20 eq.	0.35 mmol	74 $\mu\text{L}$
KHMDS [0.5 M in toluene]	1.15 eq.	0.33 mmol	0.67 mL
18-crown-6 [264.12]	1.15 eq.	0.33 mmol	88 mg

Following procedure B.7.2.15 using aldehyde **262**, phosphonoacetate **263**, 18-crown-6 and a solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide, purification by flash chromatography (*n*-pentane/diethyl ether 40:1) gave ester (Z,Z)-**266** ((Z,Z):(E,E) 12:1, 48 mg, 0.25 mmol, 85%) as colourless oil.

- TLC:**  $R_f = 0.19$  (*n*-pentane/diethyl ether 40:1).
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.15$  (m, 1H, CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 6.96 (m, 1H, CyCH=CH), 5.75 (m, 1H, CyCH=CH), 5.66 (dt, 1H,  $^3J = 11.5$ ,  $^2J = 1.4$  Hz,

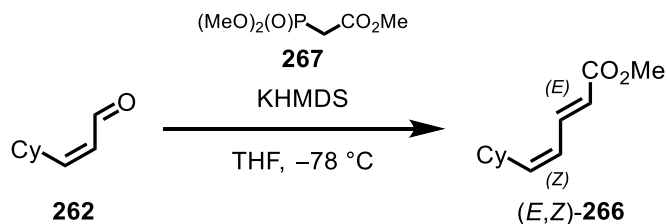
CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.59-2.50 (m, 1H, Cy-CH), 1.79-1.70 (m, 2H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.70-1.60 (m, 3H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.35-1.24 (m, 2H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.23-1.08 (m, 3H, Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.0 (CO<sub>2</sub>Me), 147.5 (CyCH=CH), 139.5 (CyCH=CH), 122.3 (CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 116.8 (CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 51.1 (OCH<sub>3</sub>), 36.6 (Cy-CH), 32.9 (2xCy-CH<sub>2</sub>), 25.8 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.6 (2xCy-CH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 217.1199, found 217.1197.

**FT-IR:** *v*<sub>max</sub>(film): 2994 (w), 2925 (s), 2851 (w), 1720 (s), 1629 (w), 1590 (w), 1446 (m), 1371 (w), 1355 (w), 1290 (w), 1262 (w), 1222 (w), 1192 (w), 1172 (s), 1142 (w), 1099 (w), 1040 (w), 1000 (w), 948 (w), 891 (w), 827 (w), 797 (w), 749 (w), 697 (w) cm<sup>-1</sup>.

#### B.7.2.22 Synthesis of methyl (2*E*,4*Z*)-5-cyclohexylpenta-2,4-dienoate ((*E,Z*)-**266**)



aldehyde <b>262</b> [138.21]	1.00 eq.	0.29 mmol	40 mg
phosphonoacetate <b>267</b> [182.11, $\rho = 1.13 \text{ g/cm}^3$ ]	1.20 eq.	0.35 mmol	56 $\mu\text{L}$
KHMDS [0.5 M in toluene]	1.15 eq.	0.33 mmol	0.67 mL

Following procedure B.7.2.15 using aldehyde **262**, phosphonoacetate **267** and a solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide, purification by flash chromatography (*n*-pentane/diethyl ether 40:1) gave ester (*E,Z*)-**266** (47 mg, 0.24 mmol, 84%) as colourless oil. The formation of ester (*Z,Z*)-**266** could not be detected.

**TLC:** *R<sub>f</sub>* = 0.15 (*n*-pentane/diethyl ether 40:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.51 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.2, 11.7, <sup>4</sup>*J* = 0.9 Hz, CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 6.01 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 11.7 Hz, CyCH=CH), 5.86 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.2 Hz, CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 5.69 (t, 1H, <sup>3</sup>*J* = 10.5 Hz, CyCH=CH), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.64-2.55 (m, 1H, Cy-CH), 1.76-1.62 (m, 5H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.34

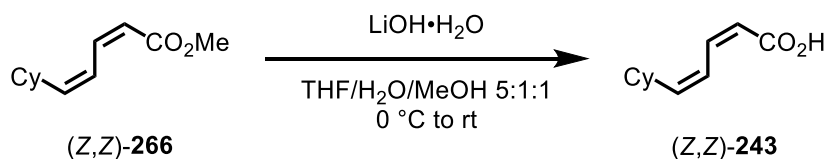
(ddt, 2H,  $^2J = 15.6$ ,  $^3J = 12.7$ , 3.4 Hz, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.23-1.07 (m, 3H, Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 167.8$  (CO<sub>2</sub>Me), 147.4 (CyCH=CH), 140.1 (CyCH=CH), 124.4 (CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 120.7 (CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 37.3 (Cy-CH), 33.0 (2xCy-CH<sub>2</sub>), 25.8 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.6 (2xCy-CH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 217.1199, found 217.1197.

**FT-IR**  $\nu_{\max}$ (film): 3007 (w), 2925 (s), 2851 (w), 1720 (s), 1638 (w), 1607 (w), 1448 (w), 1435 (w), 1412 (w), 1290 (w), 1271 (s), 1225 (w), 1191 (w), 1173 (w), 1143 (m), 1108 (w), 1040 (w), 1016 (w), 996 (w), 962 (w), 950 (w), 912 (w), 890 (w), 868 (w), 714 (w) cm<sup>-1</sup>.

#### B.7.2.23 Synthesis of (2Z,4Z)-5-cyclohexylpenta-2,4-dienoic acid ((Z,Z)-243)



ester (Z,Z)-266 [168.24]	1.00 eq.	0.25 mmol	48 mg
LiOH·H <sub>2</sub> O [41.95]	10.0 eq.	2.47 mmol	104 mg

To a solution of ester (Z,Z)-266 in a 5:1:1 mixture of tetrahydrofuran/water/methanol (7 mL) at room temperature was added lithium hydroxide monohydrate and the mixture was stirred overnight. After addition of water the pH-value was adjusted (pH = 3) with hydrochloric acid (1 M), the mixture extracted with ethyl acetate (3x) and the combined extracts were dried (magnesium sulfate) and filtered. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/diethyl ether 1:1) to yield acid (Z,Z)-243 (25 mg, 0.14 mmol, 56%) as white solid.

Following the same procedure using ester (E,Z)-266 (26 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq.) yielded acid (E,Z)-243 (21 mg, 0.12 mmol, 87%) as white solid.

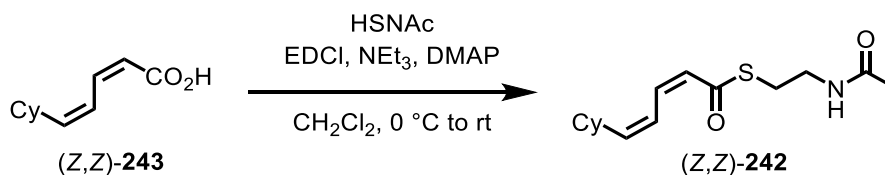


**Analytical data for acid (Z,Z)-243:**

- TLC:**  $R_f = 0.41$  (*n*-pentane/diethyl ether 1:1).
- <sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 10.2$  (bs, 1H, CO<sub>2</sub>H), 7.15 (m, 1H, CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 7.06 (m, 1H, CyCH=CH), 5.80 (m, 1H, CyCH=CH), 5.68 (m, 1H, CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 2.60-2.51 (m, 1H, Cy-CH), 1.76-1.63 (m, 5H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.36-1.27 (m, 2H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.24-1.10 (m, 3H, Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.
- <sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 170.7$  (CO<sub>2</sub>H), 148.4 (CyCH=CH), 141.5 (CyCH=CH), 122.4 (CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 116.0 (CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 36.7 (Cy-CH), 33.0 (2xCy-CH<sub>2</sub>), 25.8 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.6 (2xCy-CH<sub>2</sub>) ppm.
- HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 203.1043, found 203.1041.
- FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 2925 (s), 2851 (w), 2583 (w), 1688 (s), 1624 (m), 1593 (w), 1450 (m), 1293 (w), 1244 (s), 1211 (w), 950 (w), 891 (w), 833 (w), 798 (w), 695 (w), 635 (w) cm<sup>-1</sup>.
- m.p.:** 85 °C (ethyl acetate).

**Analytical data for acid (E,Z)-243:**

- TLC:**  $R_f = 0.26$  (*n*-pentane/diethyl ether 1:1).
- <sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 10.38$  (bs, 1H, CO<sub>2</sub>H), 7.71 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.2, 11.7, <sup>4</sup>*J* = 0.9 Hz, CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 6.07-6.03 (m, 1H, CyCH=CH), 5.87 (d, 1H, <sup>3</sup>*J* = 15.2 Hz, CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 5.76 (t, 1H, *J* = 10.4 Hz, CyCH=CH), 2.64-2.55 (m, 1H, Cy-CH), 1.76-1.62 (m, 5H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.34 (ddt, 2H, <sup>2</sup>*J* = 15.6, <sup>3</sup>*J* = 12.7, 3.4 Hz, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.23-1.08 (m, 3H, Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.
- <sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 172.2$  (CO<sub>2</sub>H), 148.6 (CyCH=CH), 142.1 (CyCH=CH), 124.3 (CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 120.1 (CH=CHCO<sub>2</sub>Me), 37.4 (Cy-CH), 33.0 (2xCy-CH<sub>2</sub>), 25.8 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.5 (2xCy-CH<sub>2</sub>) ppm.
- HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 203.1043, found 203.1041.
- FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 2926 (s), 2852 (w), 2734 (w), 2575 (w), 1694 (s), 1638 (w), 1439 (m), 1351 (w), 1290 (w), 1270 (w), 1242 (m), 1215 (w), 1135 (w), 1029 (w), 965 (w), 931 (w), 892 (w), 827 (w), 798 (w), 729 (w), 695 (w), 451 (w) cm<sup>-1</sup>.
- m.p.:** 99 °C (ethyl acetate).

**B.7.2.24 Synthesis of *S*-(2-acetamidoethyl) (2*Z*,4*Z*)-5-cyclohexylpenta-2,4-dienethioate ((*Z,Z*)-242)**


acid (Z,Z)-243 [312.53]	1.00 eq.	55 $\mu\text{mol}$	10 mg
HSNAc [119.19]	4.00 eq.	220 $\mu\text{mol}$	26 mg
EDCI [191.70]	1.30 eq.	72 $\mu\text{mol}$	14 mg
NEt <sub>3</sub> [101.19, $\rho = 0.73 \text{ g/cm}^3$ ]	1.30 eq.	72 $\mu\text{mol}$	10 $\mu\text{L}$
DMAP [122.17]			cat.

To a solution of acid (Z,Z)-243 in methylene chloride (2 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon were added 1-ethyl-3-(3-dimethyl-aminopropyl) carbodiimide hydrochloride and triethylamine. After 10 min *N*-acetylcysteamine and 4-dimethylaminopyridine were added, and the mixture was stirred overnight reaching room temperature. Water was added, the aqueous layer extracted with methylene chloride (3x) and the combined extracts were dried (magnesium sulfate) and filtered. After removal of solvents *in vacuo*, the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to yield ester (Z,Z)-242 (7 mg, 43  $\mu\text{mol}$ , 45%) as white solid. Isomerisation of double bonds took place in solution (CDCl<sub>3</sub>).

Following the same procedure using acid (E,Z)-243 (10 mg, 55  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) yielded ester(E,Z)-242 (8 mg, 46  $\mu\text{mol}$ , 51%) as colourless oil.

**Analytical data for ester (Z,Z)-242:**

**TLC:**  $R_f = 0.23$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 7.11$  (t, 1H,  $^3J = 11.4 \text{ Hz}$ , CH=CHC(O)S), 7.11 (t, 1H,  $^3J = 11.4 \text{ Hz}$ , CH=CHC(O)S), 5.93 (dt, 1H,  $^3J = 11.4$ ,  $^4J = 1.3 \text{ Hz}$ , CyCH=CH), 5.88 (bs, 1H, NH), 5.86 (t, 1H,  $^3J = 11.0 \text{ Hz}$ , CyCH=CH), 3.47 (q, 2H,  $^3J = 6.4 \text{ Hz}$ , NCH<sub>2</sub>), 3.08 (t, 2H,  $^3J = 6.5 \text{ Hz}$ , SCH<sub>2</sub>), 2.61-2.53 (m, 1H, Cy-CH), 1.96 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.78-1.64 (m, 5H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.33-1.09 (m, 5H, Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 189.8$  (SC=O), 170.3 (NC=O), 149.9 (CyCH=CH), 136.5 (CH=CHC(O)S), 122.9 (CyCH=CH), 121.4 (CH=CHC(O)S), 39.8

(NCH<sub>2</sub>), 36.7 (Cy-CH), 32.9 (2xCy-CH<sub>2</sub>), 28.7 (SCH<sub>2</sub>), 25.7 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.6 (2xCy-CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>SH [M+H]<sup>+</sup> 282.1522, found 282.1530.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3289 (w), 3079 (w), 2924 (s), 2851 (w), 1660 (s), 1573 (m), 1552 (w), 1445 (w), 1373 (w), 1289 (w), 1237 (w), 1198 (w), 1103 (w), 1040 (w), 993 (s), 943 (m), 891 (w), 828 (w), 760 (m), 643 (w), 600 (w), 484 (w) cm<sup>-1</sup>.

**m.p.:** 95 °C (methylene chloride).

**Analytical data for ester (*E,Z*)-242:**

**TLC:**  $R_f$  = 0.20 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.56 (ddd, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 15.0, 11.6, <sup>4</sup> $J$  = 0.9 Hz, CH=CHC(O)S), 6.17 (d, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 15.0 Hz, CyCH=CH), 5.98 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 11.6 Hz, CH=CHC(O)S), 5.92 (bs, 1H, NH), 5.81 (t, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 10.4 Hz, CyCH=CH), 3.48 (q, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 6.5 Hz, NCH<sub>2</sub>), 3.12 (t, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 6.5 Hz, SCH<sub>2</sub>), 2.63-2.55 (m, 1H, Cy-CH), 1.97 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.76-1.62 (m, 5H, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.33 (qt, 2H, <sup>3</sup> $J$  = 12.8, 3.2 Hz, Cy-CH<sub>2</sub>), 1.22-1.09 (m, 3H, Cy-CH<sub>2</sub>) ppm.

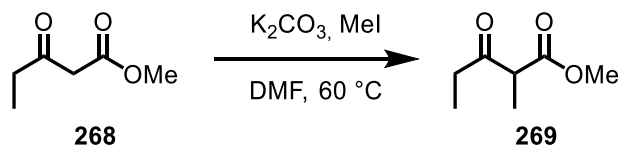
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 190.5 (SC=O), 170.3 (NC=O), 149.8 (CyCH=CH), 136.4 (CH=CHC(O)S), 127.5 (CyCH=CH), 124.2 (CH=CHC(O)S), 39.9 (NCH<sub>2</sub>), 37.5 (Cy-CH), 32.9 (2xCy-CH<sub>2</sub>), 28.4 (SCH<sub>2</sub>), 25.7 (Cy-CH<sub>2</sub>), 25.5 (2xCy-CH<sub>2</sub>), 23.3 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>SH [M+H]<sup>+</sup> 282.1522, found 282.1530.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3288 (w), 3079 (w), 2923 (s), 2850 (w), 1652 (s), 1591 (w), 1547 (w), 1446 (w), 1410 (w), 1372 (w), 1287 (w), 1262 (m), 1198 (w), 1161 (w), 1131 (w), 1106 (w), 1055 (w), 1023 (s), 994 (w), 956 (w), 890 (w), 856 (w), 807 (s), 761 (w), 697 (w), 635 (w), 589 (w), 538 (w), 477 (w), 415 (w) cm<sup>-1</sup>.

### B.7.3 Synthesis of Synthons for DEBS Essays

#### B.7.3.1 Synthesis of methyl 2-methyl-3-oxopentanoate (**269**)



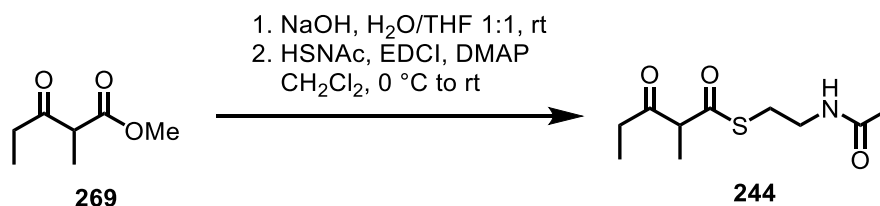
ketoester <b>268</b> [130.14]	1.00 eq.	1.61 mmol	0.20 mL
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> [138.21]	1.50 eq.	2.42 mmol	0.34 g
MeI [141.94, $\rho = 2.28 \text{ g/cm}^3$ ]	1.10 eq.	1.78 mmol	0.11 mL

To a solution of ketoester **268** in *N,N*-dimethylformamide (2 mL) at room temperature under an atmosphere of argon was added potassium carbonate. After 5 min methyl iodide was added and the mixture heated at 60 °C for 4 h. After reaching room temperature the mixture was poured into water, and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x). The combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered, the volatiles removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 10:1) to yield methyl ester **269** (0.21 g, 1.44 mmol, 89%) as colourless liquid.

**TLC:**  $R_f = 0.28$  (*n*-pentane/ethyl acetate 10:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 3.73$  (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.54 (q, 1H,  $^3J = 7.2 \text{ Hz}$ , CH), 2.68-2.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35 (d, 3H,  $^3J = 7.2 \text{ Hz}$ , CHCH<sub>3</sub>), 1.07 (t, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

The analytical data is in accordance with literature.<sup>[129]</sup>

**B.7.3.2 Synthesis of *S*-(2-acetamidoethyl) 2-methyl-3-oxopentanethioate (**244**)**

ketoester <b>269</b> [144.17]	1.00 eq.	1.30 mmol	200 mg
NaOH [40.00, 2 M]	10.0 eq.	13.0 mmol	6.50 mL
HSNAC [119.19]	1.10 eq.	1.43 mmol	170 mg
EDCI [191.70]	1.20 eq.	1.56 mmol	298 mg
DMAP [122.17]	0.15 eq.	0.20 mmol	24 mg

To a solution of ketoester **269** in tetrahydrofuran (5 mL) at room temperature was added aqueous sodium hydroxide. After 2 h the pH value was adjusted (pH = 2) with hydrochloric acid (1 M). The mixture was extracted with ethyl acetate (3x), the combined extracts dried (magnesium sulfate) and the volatiles removed *in vacuo*. To crude carboxylic acid in methylene chloride (6 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon were added *N*-acetylcysteamine and 4-dimethylaminopyridine. After 5 min 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride was added and the mixture stirred overnight reaching room temperature. The mixture was poured into sat. ammonium chloride solution, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x) and the combined extracts were dried (magnesium sulfate) and filtered. After removal of volatiles *in vacuo* the residue was purified by flash chromatography (ethyl acetate) to yield a mixture of SNAc-ester **244** and enol tautomers (1:0.38, 162 mg, 0.70 mmol, 54%) as pale yellow oil.

**TLC:**  $R_f$  = 0.20 (ethyl acetate).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) for  $\beta$ -ketoester **244**:  $\delta$  = 5.87 (bs, 1H, NH), 3.79 (q, 1H,  $^3J$  = 7.1 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 3.51-3.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.12-3.01 (m, 2H, SCH<sub>2</sub>), 2.64-2.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CO), 1.96 (s, 3H, C(O)CH<sub>3</sub>), 1.38 (d, 3H,  $^3J$  = 7.1 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.06 (t, 3H,  $^3J$  = 7.2 Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

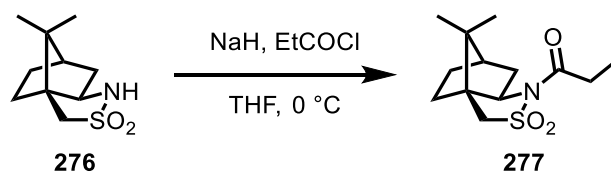
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) for  $\beta$ -ketoester **244**:  $\delta$  = 205.4 (EtC=O), 197.1 (O=C-S), 170.3 (N-C=O), 61.0 (CHCH<sub>3</sub>), 39.3 (CH<sub>2</sub>NH), 34.9 (SCH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>CO), 23.2 (C(O)CH<sub>3</sub>), 13.6 (CHCH<sub>3</sub>), 7.6 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm.

**HRMS (ESI+):**  $m/z$  calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup> 254.0821, found 254.0820.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3292 (w), 3078 (w), 2981 (w), 2938 (w), 1723 (m), 1659 (s), 1546 (m), 1452 (w), 1408 (w), 1374 (w), 1286 (w), 1238 (w), 1199 (w), 1131 (w), 1001 (w), 967 (m), 942 (w), 724 (w), 626 (w), 599 (w), 479 (w), 417 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

+

**B.7.3.3 Synthesis of 1-((3a*S*,6*R*,7a*R*)-8,8-dimethyl-2,2-dioxidotetrahydro-3*H*-3a,6-methanobenzo[*c*]isothiazol-1(4*H*)-yl) propan-1-one (277)**



(1 <i>S</i> )-(-)-sultam <b>276</b> [215.31]	1.00 eq.	0.93 mmol	200 mg
NaH [24.00, 60 w% dispersion in mineral oil]	1.20 eq.	1.12 mmol	45 mg
propionyl chloride [119.19, $\rho = 1.06\text{ g/cm}^3$ ]	1.30 eq.	1.21 mmol	105 $\mu\text{L}$

To a solution of (1*S*)-(-)-sultam **276** in tetrahydrofuran (5 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon was added sodium hydride. After 10 min propionyl chloride was added dropwise. The suspension was stirred for 4 h after which sat. ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x) and the combined extracts were dried (magnesium sulfate) and filtered. After removal of volatiles *in vacuo*, the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to yield propionyl sultam **277** (243 mg, 0.90 mmol, 96%) as white solid.

**TLC:**  $R_f = 0.51$  (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.86$  (dd, 1H,  $^3J = 7.7, 5.1\text{ Hz CHN}$ ), 3.49 (d, 1H,  $^2J = 13.8\text{ Hz, CH}_2\text{SO}_2$ ), 3.43 (d, 1H,  $^2J = 13.8\text{ Hz, CH}_2\text{SO}_2$ ), 2.81-2.68 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.16-2.10 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CHN}$ ), 2.07 (dd, 1H,  $^2J = 13.9, ^3J = 7.7\text{ Hz, CH}_2\text{CHN}$ ), 1.95-1.84 (m, 3H,  $\text{CH}_2, \text{CH}_2\text{CHCH}_2$ ), 1.43-1.32 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.16 (t, 3H,  $^3J = 7.4\text{ Hz, CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.15 (s, 3H,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 0.97 (s, 3H,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ) ppm.

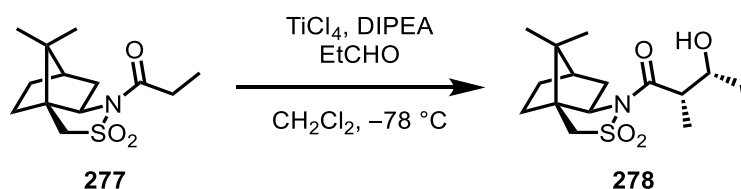
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.7$  ( $\text{C=O}$ ), 65.2 ( $\text{CHN}$ ), 52.9 ( $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 48.4 ( $\text{C}_q\text{CHN}$ ), 47.7 ( $\text{C}_q\text{Me}_2$ ), 44.6 ( $\text{CHC}_q\text{Me}_2$ ), 38.5 ( $\text{CH}_2\text{CHN}$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{C(O)CH}_2$ ), 20.8 ( $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 19.9 ( $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 8.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  294.1134, found 294.1133.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 2967 (w), 2882 (w), 1688 (s), 1486 (w), 1458 (w), 1416 (w), 1384 (w), 1354 (w), 1331 (s), 1276 (w), 1236 (w), 1220 (m), 1164 (w), 1132 (m), 1117 (w), 1052 (m), 1034 (w), 1003 (w), 969 (w), 952 (w), 877 (w), 807 (w), 771 (w), 560 (w), 531 (m), 495 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**m.p.:** 150 °C (methylene chloride).

**B.7.3.4 Synthesis of (2*S*,3*R*)-1-((3*aS*,6*R*,7*aR*)-8,8-dimethyl-2,2-dioxidotetrahydro-3*H*-3*a*,6-methanobenzo[*c*]isothiazol-1(4*H*)-yl)-3-hydroxy-2-methylpentan-1-one (278)**



propionyl sultam <b>277</b> [215.31]	1.00 eq.	0.62 mmol	180 mg
$\text{TiCl}_4$ [189.71, $\rho = 1.73 \text{ g/cm}^3$ ]	1.10 eq.	0.68 mmol	75 $\mu\text{L}$
DIPEA [129.25, $\rho = 0.76 \text{ g/cm}^3$ ]	1.20 eq.	0.75 mmol	130 $\mu\text{L}$
propanal [58.08, $\rho = 0.81 \text{ g/cm}^3$ ]	1.50 eq.	0.93 mmol	67 $\mu\text{L}$

To a solution of propionyl sultam **277** in methylene chloride (6 mL) at  $-78^\circ\text{C}$  under an atmosphere of argon was added titanium tetrachloride. After 10 min *N,N*-diisopropylamine was added dropwise. After 1 h propanal was added and the suspension stirred for 3 h after which half sat. ammonium chloride solution was added. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x) and the combined extracts were dried (magnesium sulfate) and filtered. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to yield hydroxy sultam **278** (188 mg, 0.54 mmol, 87%) as white solid.

**TLC:**  $R_f = 0.28$  (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 3.89$  (t, 1H,  $^3J = 6.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHN}$ ), 3.89-3.85 (m, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.51 (d, 1H,  $^2J = 13.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 3.44 (d, 1H,  $^2J = 13.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 3.12-3.05 (m, 2H,  $\text{CHOH}$ ,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.07-2.04 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.97-1.87 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_q\text{CH}$ ), 1.60-1.52 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.45-1.30 (m,

3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 1.25 (d, 3H, <sup>3</sup>J = 7.1 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.15 (s, 3H, C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 0.98 (s, 3H, C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 0.97 (t, 3H, <sup>3</sup>J = 7.4 Hz, CHCH<sub>3</sub>) ppm.

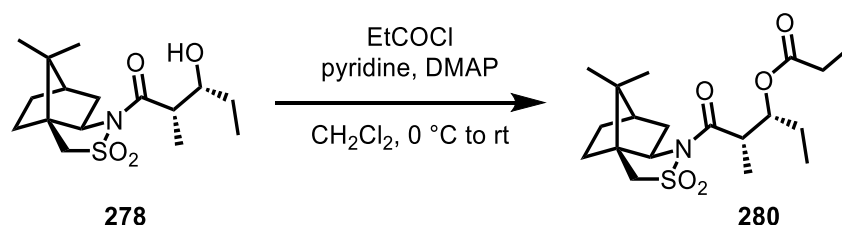
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 177.4 (C=O), 72.1 (CHOH), 65.0 (CHN), 52.9 (CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 48.4 (C<sub>q</sub>CHN), 47.8 (C<sub>q</sub>Me<sub>2</sub>), 44.6 (CHC<sub>q</sub>Me<sub>2</sub>), 43.5 (C(O)CH), 38.3 (CH<sub>2</sub>CHN), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 19.9 (C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 11.3 (CHCH<sub>3</sub>), 10.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* could not be detected.

**FT-IR:** *ν*<sub>max</sub>(film): 3514 (w), 2962 (m), 2881 (w), 1682 (m), 1456 (w), 1413 (w), 1389 (w), 1329 (s), 1266 (w), 1234 (w), 1212 (m), 1165 (w), 1133 (m), 1113 (w), 1058 (w), 1038 (w), 1025 (w), 976 (m), 917 (w), 879 (w), 858 (w), 802 (m), 776 (w), 733 (m), 643 (w), 617 (w), 582 (w), 537 (s), 502 (w), 454 (w) cm<sup>-1</sup>.

**m.p.:** 113 °C (methylene chloride).

#### B.7.3.5 Synthesis of (2*S*,3*R*)-1-((3*aS*,6*R*,7*aR*)-8,8-dimethyl-2,2-dioxidotetrahydro-3*H*-3*a*,6-methanobenzo[*c*]isothiazol-1(4*H*)-yl)-2-methyl-1-oxopentan-3-yl propionate (**280**)



alcohol <b>278</b> [329.46]	1.00 eq.	0.15 mmol	50 mg
pyridine [79.10, $\rho = 0.98\text{ g/cm}^3$ ]	1.60 eq.	0.24 mmol	20 $\mu\text{L}$
propionyl chloride [119.19, $\rho = 1.06\text{ g/cm}^3$ ]	1.50 eq.	0.23 mmol	20 $\mu\text{L}$
DMAP [122.17]			cat.

To a solution of alcohol **278** in methylene chloride (3 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon was added pyridine. After 10 min propionyl chloride and 4-dimethylaminopyridine were added and the mixture was stirred overnight reaching room temperature. After the addition of sat. ammonium chloride solution, the aqueous layer was extracted with methylene chloride (3x), the combined extracts were dried (magnesium sulfate) and filtered. After removal of volatiles *in vacuo* the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to yield



ester **280** (55 mg, 0.14 mmol, 94%) as white solid.

**TLC:**  $R_f = 0.48$  (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 5.25$  (dt, 1H,  $^3J = 8.1, 4.0$  Hz, CH-O), 3.89 (t, 1H,  $^3J = 6.4$  Hz, CHN), 3.50 (d, 1H,  $^2J = 13.7$  Hz, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 3.44 (d, 1H,  $^2J = 13.7$  Hz, CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 3.30-3.24 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 2.35 (q, 2H,  $^3J = 7.6$  Hz, C(O)CH<sub>2</sub>), 2.07-2.04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.96-1.85 (m, 3H, CH<sub>2</sub>, C<sub>q</sub>CH), 1.68-1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.44-1.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.21 (d, 3H,  $^3J = 6.9$  Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.15 (t, 3H,  $^3J = 7.6$  Hz, C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.14 (s, 3H, C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 0.97 (s, 3H, C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 0.87 (t, 3H,  $^3J = 7.4$  Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

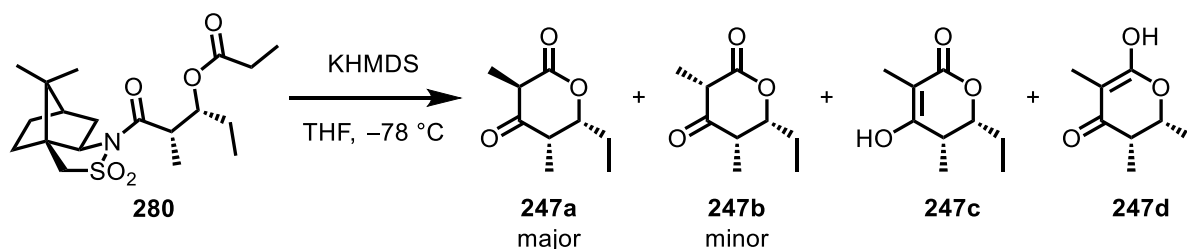
**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 174.1$  (NC=O), 173.5 (OC=O), 74.6 (CH-O), 65.1 (CHN), 53.2 (CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>), 48.3 (C<sub>q</sub>CHN), 47.8 (C<sub>q</sub>Me<sub>2</sub>), 44.6 (CHC<sub>q</sub>Me<sub>2</sub>), 43.5 (CHCH<sub>3</sub>), 38.3 (CH<sub>2</sub>CHN), 32.8 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (OC(O)CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 20.8 (C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 19.9 (C<sub>q</sub>CH<sub>3</sub>), 15.1 (CHCH<sub>3</sub>), 9.7 (C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup> 408.1815, found 408.1820.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 2966 (m), 2941 (w), 2883 (w), 1737 (s), 1691 (m), 1459 (w), 1415 (w), 1378 (w), 1333 (s), 1268 (m), 1234 (w), 1215 (w), 1185 (s), 1135 (m), 1117 (w), 1094 (w), 1061 (w), 1005 (w), 978 (w), 942 (w), 894 (w), 804 (w), 776 (w), 748 (w), 615 (w), 540 (m), 501 (w), 455 (w) cm<sup>-1</sup>.

**m.p.:** 78 °C (methylene chloride).

### B.7.3.6 Synthesis of (5*S*,6*R*)-6-ethyl-3,5-dimethyldihydro-2*H*-pyran-2,4(3*H*)-dione (**247**)



propionyl ester <b>280</b> [385.52]	1.00 eq.	0.30 mmol	114 mg
KHMDS [1 M in tetrahydrofuran]	4.00 eq.	1.18 mmol	1.18 mL

To a solution of propionyl ester **280** in tetrahydrofuran (4 mL) at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  under an atmosphere of argon was added a solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide. After 30 min hydrochloric acid (0.5 M) was added rapidly, and the suspension stirred reaching room temperature. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x), the combined extracts were dried (magnesium sulfate) and filtered. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1) to yield lactone **247** as a mixture of diastereomers (a:b = 5:1) and enol tautomers (36 mg, 0.21 mmol, 72%) as white solid.

**TLC:**  $R_f = 0.50$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) for major **247a**:  $\delta = 4.64$  (ddd, 1H,  $^3J = 8.4, 5.5, 2.9$  Hz, CH-O), 3.64-3.58 (m, 1H,  $\text{CHCO}_2$ ), 2.62 (dq, 1H,  $^3J = 7.5, 2.9$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHCH-O}$ ), 1.91-1.83 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.69-1.62 (m, 1H,  $\text{CH}_2$ ), 1.37 (d, 3H,  $^3J = 6.7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHCO}_2$ ), 1.23 (d, 3H,  $^3J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHCH-O}$ ), 1.07 (t, 3H,  $^3J = 7.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

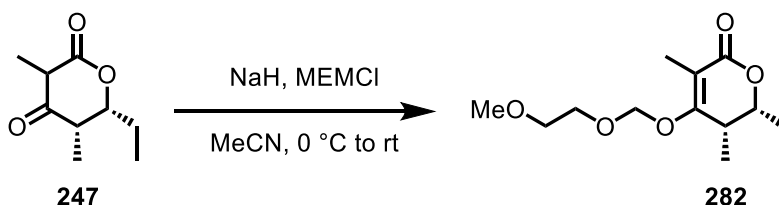
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) for major **247a**:  $\delta = 205.5$  (C(O)), 170.1 ( $\text{CO}_2$ ), 77.2 (CH-O), 50.4 ( $\text{CHCO}_2$ ), 44.4 ( $\text{CHC(O)}$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 9.9 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.7 (C(O)CHCH<sub>3</sub>), 8.23 ( $\text{CH}_3\text{CHCO}_2$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  193.0835, found 193.0836.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 2974 (m), 2939 (w), 2884 (w), 2747 (w), 2660 (w), 1726 (w), 1657 (w), 1609 (s), 1458 (w), 1386 (w), 1366 (w), 1331 (w), 1281 (m), 1220 (s), 1157 (w), 1136 (w), 1089 (w), 1000 (m), 954 (w), 907 (w), 877 (w), 834 (w), 798 (w), 748 (w), 704 (w), 673 (w), 601 (w), 558 (w), 477 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**m.p.:** 107  $^{\circ}\text{C}$  (methylene chloride).

### B.7.3.7 Synthesis of (5*S*,6*R*)-6-ethyl-4-((2-methoxyethoxy)methoxy)-3,5-dimethyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one (**282**)



lactone <b>247</b> [170.21]	1.00 eq.	59 $\mu\text{mol}$	10 mg
NaH [24.00, 60 w% dispersion in mineral oil]	1.60 eq.	88 $\mu\text{mol}$	4 mg
MEMCl [124.57, $\rho = 1.09 \text{ g/cm}^3$ ]	1.60 eq.	88 $\mu\text{mol}$	11 $\mu\text{L}$
AcOH [60.05, $\rho = 1.05 \text{ g/cm}^3$ ]	1.10 eq.	59 $\mu\text{mol}$	4 $\mu\text{L}$

To a solution of lactone **247** in acetonitrile (3 mL) at 0 °C under an atmosphere of argon was added sodium hydride in one portion. After 10 min 2-methoxyethoxymethyl chloride was added and the resulting mixture stirred overnight reaching room temperature. The mixture was acidified with acetic acid and the solvent was evaporated *in vacuo*. The residue was taken up in methylene chloride and washed with sat. sodium bicarbonate solution. The organic layer was dried (magnesium sulfate), filtered, the solvent removed *in vacuo* and the residue purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to yield rotamers of lactone **282** (1:1, 12 mg, 46  $\mu\text{mol}$ , 79%) as colourless oil.

**TLC:**  $R_f = 0.43$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

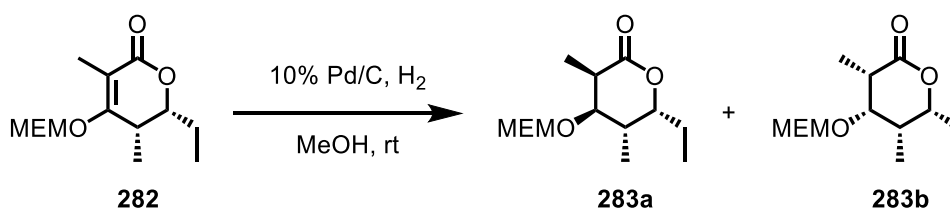
**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 5.26$  (d, 1H,  $^2J = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 5.10 (d, 1H,  $^2J = 7.2 \text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 4.19 (ddd, 1H,  $^3J = 11.0, 8.5, 2.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH-O}$ ), 3.85-3.78 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.56 (t, 1H,  $^3J = 4.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.38 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.71 (dq, 1H,  $^3J = 6.9, 2.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3\text{CHCH-O}$ ), 1.88-1.78 (m, 1H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.81\* (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}_q$ ), 1.81\*\* (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{C}_q$ ), 1.55-1.52 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.09 (d, 3H,  $^3J = 6.9 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.02 (t, 3H,  $^3J = 7.5 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 169.2$  ( $\text{MEMOC}_q$ ), 168.5 ( $\text{CO}_2$ ), 105.7 ( $\text{CH}_3\text{C}_q$ ), 91.7 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ), 79.3 ( $\text{CH-O}$ ), 71.3 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 68.2 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 59.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 31.6 ( $\text{CH}_3\text{CHCH-O}$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 10.5 ( $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 9.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.2 ( $\text{CH}_3\text{C}_q$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $C_{13}H_{22}NO_5Na$   $[M+Na]^+$  281.1359, found 281.1366.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3367 (w), 2971 (w), 2929 (m), 2882 (w), 2365 (w), 1703 (s), 1648 (w), 1457 (w), 1381 (w), 1340 (w), 1309 (w), 1213 (w), 1115 (s), 1064 (w), 1028 (w), 968 (m), 863 (w), 797 (w), 763 (w), 713 (w), 559 (w), 472 (w)  $cm^{-1}$ .

#### B.7.3.8 Synthesis of (5*S*,6*R*)-6-ethyl-4-((2-methoxyethoxy)methoxy)-3,5-dimethyl-tetrahydro-2H-pyran-2-one (**283**)



lactone <b>282</b> [258.31]	1.00 eq.	35 $\mu$ mol	9 mg
palladium [106.42, 5 w% on charcoal]	0.20 eq.	7 $\mu$ mol	15 mg

To a solution of lactone **282** in methanol (1 mL) at room temperature was added palladium on charcoal and the vessel was purged with hydrogen (balloon). After stirring overnight, the mixture was filtered through a pad of celite (ethyl acetate). The solvent was removed *in vacuo* and the residue purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1 to 1:1) to yield lactone **283b** (2.6 mg, 10  $\mu$ mol, 29%) and lactone **283a** (4.3 mg, 17  $\mu$ mol, 47%) as colourless oils.

#### Analytical data for **283a**:

**TLC:**  $R_f$  = 0.32 (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

**$^1H$ -NMR:** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 4.76 (d, 1H,  $^2J$  = 7.2 Hz,  $OCH_2O$ ), 4.73 (d, 1H,  $^2J$  = 7.2 Hz,  $OCH_2O$ ), 4.16-4.11 (m, 2H, MEMOCH, CH-O), 3.74 (dt, 2H,  $^3J$  = 4.2,  $^2J$  = 2.01 Hz,  $OCH_2CH_2O$ ), 3.56-3.53 (m, 2H,  $OCH_2CH_2O$ ), 3.38 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 2.83 (dt, 1H,  $^3J$  = 7.0, 6.8 Hz,  $CHCO_2$ ), 2.39-2.33 (m, 1H,  $CH_3CHCH-O$ ), 1.87-1.78 (m, 1H,  $CH_2CH_3$ ), 1.61-1.56 (m, 1H,  $CH_2CH_3$ ), 1.30 (d, 3H,  $^3J$  = 7.2 Hz,  $CH_3CHCO_2$ ), 1.01 (t, 3H,  $^3J$  = 7.4 Hz,  $CH_2CH_3$ ), 0.96 (d, 3H,  $^3J$  = 7.3 Hz,  $CH_3CHCH-O$ ) ppm.

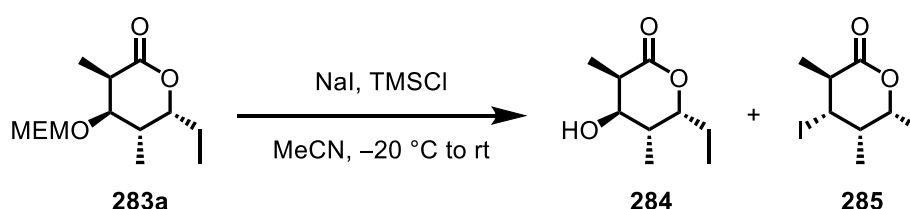
**$^{13}C$ -NMR:** (125 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  = 174.3 ( $CO_2$ ), 96.0 ( $OCH_2O$ ), 81.2 (CH-O), 76.2 (MEMOCH), 71.7 ( $OCH_2CH_2O$ ), 67.7 ( $OCH_2CH_2O$ ), 59.1 ( $OCH_3$ ), 39.2

(CHCO<sub>2</sub>), 35.5 (CH<sub>3</sub>CHCH-O), 24.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 12.7 (CH<sub>3</sub>CHCO<sub>2</sub>), 10.4 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.2 (CH<sub>3</sub>CHCH-O) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 283.1516, found 283.1523.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 2971 (w), 2934 (w), 2882 (w), 1741 (m), 1457 (w), 1376 (w), 1354 (w), 1202 (w), 1172 (w), 1107 (w), 1032 (s), 979 (w), 849 (w), 803 (w), 520 (w) cm<sup>-1</sup>.

### B.7.3.9 Synthesis of (3*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-6-ethyl-4-hydroxy-3,5-dimethyltetrahydro-2H-pyran-2-one (**284**)



lactone <b>283a</b> [258.31]	1.00 eq.	15 μmol	4 mg
NaI [149.89]	4.00 eq.	62 μmol	9 mg
TMSCl [108.64, $\rho = 0.86$ g/cm <sup>3</sup> ]	4.00 eq.	62 μmol	8 μL

To a solution of MEM-ether **283a** in acetonitrile (3 mL) at -20 °C under an atmosphere of argon were added sodium iodide and trimethylsilyl chloride. After stirring overnight reaching room temperature water was added and the mixture extracted with ethyl acetate (3x). The combined extracts were washed with sat. sodium thiosulfate solution, dried (magnesium sulfate) and filtered. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1) to yield hydroxy lactone **284** (1.8 mg, 10 μmol, 67%) as colourless oil. Iodide **285** could be detected as side product but underwent rapid decomposition.

**TLC.**  $R_f = 0.35$  (*n*-pentane/ethyl acetate 1:1).

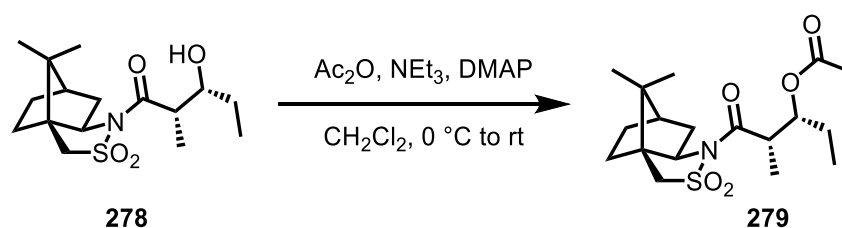
**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 4.23 (q, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 4.7 Hz, CH-O), 4.19-4.15 (m, 1H, CHOH), 2.78 (dq, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.0, 4.5 Hz, CH<sub>3</sub>CHCO<sub>2</sub>), 2.39-2.32 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CHCH-O), 1.87-1.78 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.65-1.59 (m, 2H, OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32 (d, 3H, <sup>3</sup> $J$  = 7.1 Hz, CH<sub>3</sub>CHCO<sub>2</sub>), 1.03 (d, 3H, <sup>3</sup> $J$  = 7.3 Hz, CH<sub>3</sub>CHCH-O), 1.02 (t, 3H, <sup>3</sup> $J$  = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 174.2 ( $\text{CO}_2$ ), 81.5 ( $\text{CH-O}$ ), 71.0 ( $\text{CHOH}$ ), 40.4 ( $\text{CHCO}_2$ ), 36.2 ( $\text{CH}_3\text{CHCH-O}$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 11.8 ( $\text{CH}_3\text{CHCO}_2$ ), 10.7 ( $\text{CH}_3\text{CHCH-O}$ ), 9.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  195.0992, found 195.0996.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 3451 (m), 2975 (w), 2922 (m), 2882 (w), 2854 (w), 1721 (w), 1707 (s), 1459 (w), 1399 (w), 1374 (w), 1303 (w), 1261 (w), 1218 (m), 1160 (w), 1111 (m), 1091 (w), 1059 (w), 1037 (w), 981 (w), 965 (s), 888 (w), 798 (m), 735 (w), 677 (w), 580 (w), 519 (w), 448 (w), 408 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### B.7.3.10 Synthesis of (2*S*,3*R*)-1-((3*aS*,6*R*,7*aR*)-8,8-dimethyl-2,2-dioxidotetrahydro-3*H*-3*a*,6-methanobenzo[*c*]isothiazol-1(4*H*)-yl)-2-methyl-1-oxopentan-3-yl acetate (**279**)



alcohol <b>278</b> [329.46]	1.00 eq.	91 $\mu\text{mol}$	30 mg
$\text{NEt}_3$ [101.19, $\rho = 0.73\text{ g/cm}^3$ ]	1.40 eq.	127 $\mu\text{mol}$	13 $\mu\text{L}$
$\text{Ac}_2\text{O}$ [102.09, $\rho = 1.08\text{ g/cm}^3$ ]	1.30 eq.	118 $\mu\text{mol}$	11 $\mu\text{L}$
DMAP [122.17]			cat.

To a solution of alcohol **278** in methylene chloride (2 mL) at 0  $^\circ\text{C}$  under an atmosphere of argon were added triethylamine, acetic acid anhydride and 4-dimethylaminopyridine successively. After stirring at room temperature overnight, sat. ammonium chloride solution was added and the aqueous layer extracted with methylene chloride (3x). The combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered, the volatiles removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) to yield ester **279** (34 mg, 91  $\mu\text{mol}$ , 99%) as white solid.

**TLC:**  $R_f$  = 0.31 (*n*-pentane/ethyl acetate 5:1).

**$^1\text{H}$ -NMR:** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 5.25 (dt, 1H,  $^3J$  = 8.1, 4.0 Hz,  $\text{CH-O}$ ), 3.89 (t, 1H,  $^3J$  = 6.4 Hz,  $\text{CHN}$ ), 3.50 (d, 1H,  $^2J$  = 13.8 Hz,  $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 3.44 (d, 1H,

$^2J = 13.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 3.30-3.23 (m, 1H,  $\text{CHCH}_3$ ), 2.07 (s, 3H,  $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 2.07-2.04 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.96-1.85 (m, 3H,  $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_q\text{CH}$ ), 1.68-1.55 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.44-1.31 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.21 (d, 3H,  $^3J = 6.9$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.14 (s, 3H,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 0.97 (s, 3H,  $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 0.87 (t, 3H,  $^3J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

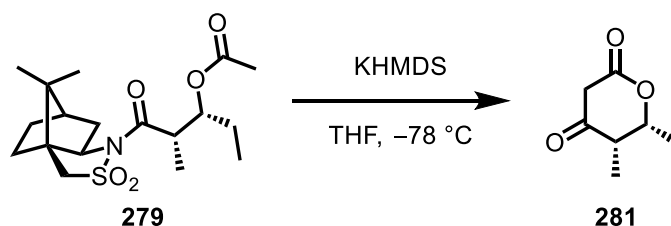
**$^{13}\text{C}$ -NMR:** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 173.4$  ( $\text{NC}=\text{O}$ ), 170.7 ( $\text{OC}=\text{O}$ ), 74.8 ( $\text{CH}-\text{O}$ ), 65.1 ( $\text{CHN}$ ), 53.2 ( $\text{CH}_2\text{SO}_2$ ), 48.3 ( $\text{C}_q\text{CHN}$ ), 47.8 ( $\text{C}_q\text{Me}_2$ ), 44.5 ( $\text{CHC}_q\text{Me}_2$ ), 43.8 ( $\text{CHCH}_3$ ), 38.3 ( $\text{CH}_2\text{CHN}$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 21.0 ( $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ), 20.8 ( $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 19.9 ( $\text{C}_q\text{CH}_3$ ), 15.0 ( $\text{CHCH}_3$ ), 9.8 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{S}_1\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  394.1659, found 394.1659.

**FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 2966 (m), 2883 (w), 2364 (w), 2006 (w), 1740 (s), 1692 (m), 1458 (w), 1414 (w), 1374 (w), 1332 (m), 1267 (w), 1236 (s), 1216 (w), 1166 (w), 1135 (m), 1117 (w), 1094 (w), 1060 (w), 1025 (w), 966 (w), 898 (w), 802 (w), 775 (w), 748 (w), 652 (w), 615 (w), 540 (m), 499 (w), 457 (w), 419 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .

**m.p.:** 88 °C (methylene chloride).

#### B.7.3.11 Synthesis of (5*S*,6*R*)-6-ethyl-5-methyldihydro-2H-pyran-2,4(3H)-dione (**281**)

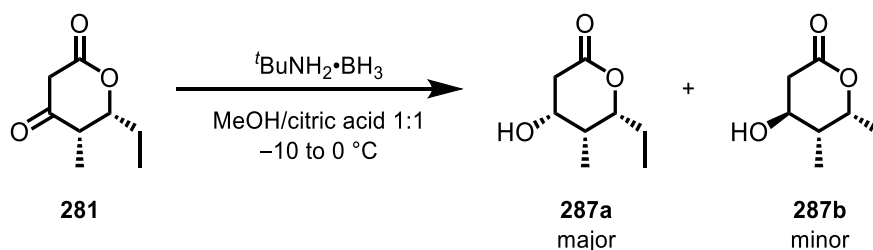


acetyl ester <b>279</b> [371.49]	1.00 eq.	0.54 mmol	200 mg
KHMDS [1 M in tetrahydrofuran]	4.00 eq.	2.15 mmol	2.15 mL

To a solution of acetate ester **279** in tetrahydrofuran (15 mL) at  $-78$  °C under an atmosphere of argon was added a solution of potassium bis(trimethylsilyl)amide. After 30 min hydrochloric acid (0.5 M) was added rapidly to the solution and allowed to reach room temperature. The mixture was diluted with hydrochloric acid (0.1 M) and extracted with methylene chloride (3x). The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1) to yield lactone **281** (67 mg, 0.43 mmol, 72%) as white solid.

- TLC:**  $R_f = 0.37$  (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1).
- $^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 4.60\text{--}4.50$  (m, 1H, CH-O), 3.57 (d, 1H,  $^2J = 19.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 3.40 (d, 1H,  $^2J = 19.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.70 (ddt, 1H,  $^3J = 7.3$ , 7.3, 3.3 Hz,  $\text{CH}_3\text{CHCO}$ ), 1.79–1.63 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.15 (d, 3H,  $^3J = 7.3$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.08 (t, 3H,  $^3J = 7.4$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ) ppm.
- $^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 205.5 (C(O)), 167.4 ( $\text{CO}_2$ ), 80.1 (CH-O), 45.6 ( $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 45.3 (CHC(O)), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 10.0 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 9.3 (C(O)CHCH<sub>3</sub>) ppm.
- HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for  $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  179.0679, found 179.0679.
- FT-IR:**  $\nu_{\text{max}}$ (film): 2974 (m), 2939 (w), 2884 (w), 2747 (w), 2660 (w), 1726 (w), 1657 (w), 1609 (s), 1458 (w), 1386 (w), 1366 (w), 1331 (w), 1281 (m), 1220 (s), 1157 (w), 1136 (w), 1089 (w), 1000 (m), 954 (w), 907 (w), 877 (w), 834 (w), 798 (w), 748 (w), 704 (w), 673 (w), 601 (w), 558 (w), 477 (w)  $\text{cm}^{-1}$ .
- m.p.:** 83 °C (methylene chloride).

#### B.7.3.12 Synthesis of (4*R*,5*R*,6*R*)-6-ethyl-4-hydroxy-5-methyltetrahydro-2H-pyran-2-one (**287**)



lactone <b>281</b> [156.18]	1.00 eq.	0.12 mmol	18 mg
$t\text{-BuNH}_2\cdot\text{BH}_3$ [86.97]	2.00 eq.	0.23 mmol	20 mg

To a solution of ketone **281** in methanol (0.5 mL) at  $-10^\circ\text{C}$  were added *tert*-butylamine borane complex and citric acid (1 M, 0.5 mL). The mixture was stirred for 2 h reaching  $0^\circ\text{C}$ , before water was added. After extraction with methylene chloride (3x), the combined extracts were dried (magnesium sulfate), filtered and the volatiles removed *in vacuo*. The residue was purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 2:1) to yield diastereomers of alcohol **287** (a:b = 4.7:1, 11 mg, 0.07 mmol, 60%) as colourless oil. Additional flash chromatography



(*n*-pentane/ethyl acetate 5:1) yielded alcohol **287** (8 mg) as a mixture of diastereomers in increased *d.r.* of 12:1.

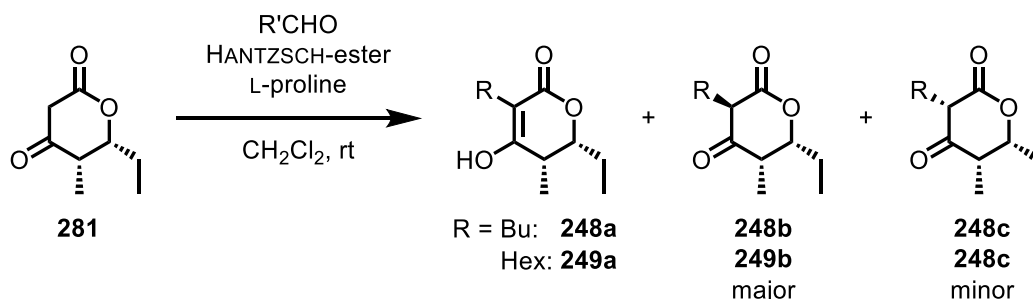
**TLC:**  $R_f$  = 0.20 (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) for major **287a**:  $\delta$  = 4.23 (ddd, 1H,  $^3J$  = 10.4, 6.9, 4.5 Hz, CH-O), 4.12 (ddd, 1H,  $^3J$  = 10.4, 7.1, 6.1 Hz, CHOH), 2.86 (ddd, 1H,  $^2J$  = 18.3,  $^3J$  = 7.0,  $^4J$  = 0.6 Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.47 (dd, 1H,  $^2J$  = 18.3,  $^3J$  = 10.5 Hz,  $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 2.19-2.14 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>), 1.88-1.79 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.81 (bs, 1H, CHOH), 1.62-1.56 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.01 (t, 3H,  $^3J$  = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.94 (d, 3H,  $^3J$  = 7.1 Hz, CHCH<sub>3</sub>) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) for major **287a**: 170.3 ( $\text{CO}_2$ ), 82.1 (CH-O), 67.3 (CHOH), 36.3 ( $\text{CH}_2\text{CO}_2$ ), 35.3 (CHCH<sub>3</sub>), 25.2 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 10.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.9 (CHCH<sub>3</sub>) ppm.

The analytical data is in accordance with literature.<sup>[118]</sup>

**B.7.3.13 Synthesis of (5*S*,6*R*)-3-butyl-6-ethyl-5-methyldihydro-2*H*-pyran-2,4(3*H*)-dione (248) and (5*S*,6*R*)-6-ethyl-3-hexanoyl-5-methyldihydro-2*H*-pyran-2,4(3*H*)-dione (249)**



lactone <b>281</b> [156.18]	1.00 eq.	0.16 mmol	25 mg
HANTZSCH-ester [253.29]	1.10 eq.	0.18 mmol	45 mg
L-proline [115.13]	0.10 eq.	0.02 mmol	2 mg
butanal [72.11, $\rho = 0.80 \text{ g/cm}^3$ ]	1.30 eq.	0.21 mmol	19 $\mu\text{L}$
hexanal [100.16, $\rho = 0.81 \text{ g/cm}^3$ ]	1.30 eq.	0.21 mmol	26 $\mu\text{L}$

To a solution of lactone **281** in methylene chloride (1 mL) at room temperature under an atmosphere of argon, were added HANTZSCH-ester, L-proline and butanal. After 30 min the volatiles were removed *in vacuo* and the residue purified by flash chromatography (*n*-pentane/ethyl acetate 10:1 to 5:1) to yield butyl lactone **248** as a mixture of enol tautomer **248a** and diastereomers **248b/c** (1:0.39:0.15, 25 mg, 0.12 mmol, 74%) as colourless oil.

Following the same procedure using lactone **281** and hexanal yielded hexyl lactone **249** as a mixture of enol tautomer **249a** and diastereomers **249b/c** (1:0.25:0.12, 30 mg, 0.12 mmol, 74%) as colourless oil.

**Analytical data for butyl lactone 248:**

**TLC:**  $R_f = 0.37$  (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1).

**$^1\text{H-NMR}$ :** (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) for enol tautomer **248a**:  $\delta = 9.17$  (s, 1H, OH), 4.59-4.53 (m, 1H, CH-O), 2.90 (ddt, 1H,  $^3J = 7.3, 7.3, 3.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3\text{CHC-O}$ ), 2.03-1.87 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{C=C}$ ), 1.78-1.60 (m, 2H,  $\text{OCHCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.41-1.22 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.18 (d, 3H,  $^3J = 7.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CHCH}_3$ ), 1.06 (t, 3H,  $^3J = 7.6 \text{ Hz}$ ,  $\text{O-CHCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.89 (t, 3H,  $^3J = 7.3 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm.

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) for enol tautomer **248a**: 203.4 (COH), 169.4 (CO<sub>2</sub>), 91.0

(C=COH), 78.8 (CH-O), 44.6 (CHCOH), 34.3 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C=), 25.0 (CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>C=C), 22.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.9 (CHCH<sub>3</sub>), 9.5 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>3</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 235.1305, found 235.1306.

**FT-IR:**  $\nu_{\max}$ (film): 3396 (w), 2961 (m), 2936 (w), 2876 (w), 1755 (w), 1724 (s), 1461 (w), 1381 (w), 1354 (w), 1276 (w), 1214 (w), 1141 (m), 1081 (w), 1046 (w), 988 (w), 947 (w), 806 (w), 520 (w) cm<sup>-1</sup>.

**Analytical data for hexyl lactone 249:**

**TLC:**  $R_f$  = 0.47 (*n*-pentane/ethyl acetate 3:1).

**<sup>1</sup>H-NMR:** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) for enol tautomer **249a**:  $\delta$  = 9.19-9.15 (m, 1H, OH), 4.59-4.54 (m, 1H, CH-O), 2.90 (ddt, 1H, <sup>3</sup> $J$  = 7.3, 7.3, 3.6 Hz, CH<sub>3</sub>CHCO), 2.00-1.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>C=), 1.78-1.54 (m, 2H, OCHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.42-1.23 (m, 8H, Hex-CH<sub>2</sub>), 1.18 (d, 3H, <sup>3</sup> $J$  = 7.3 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1.06 (t, 3H, <sup>3</sup> $J$  = 7.3 Hz, OCHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.89 (t, 3H, <sup>3</sup> $J$  = 7.0 Hz, Hex-CH<sub>3</sub>) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR:** (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) for enol tautomer **249a**: 203.4 (COH), 169.4 (CO<sub>2</sub>), 91.1 (C=COH), 78.7 (CH-O), 44.6 (CHCH<sub>3</sub>), 34.3 (CH<sub>2</sub>C=C), 31.2 (Hex-CH<sub>2</sub>), 29.0 (Hex-CH<sub>2</sub>), 24.4 (O-CHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22.9 (hex-CH<sub>2</sub>), 22.4 (Hex-CH<sub>2</sub>), 13.6 (Hex-CH<sub>3</sub>), 9.9 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.5 (CHCH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (APCI):**  $m/z$  calcd. for C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>H [M+H]<sup>+</sup> 241.1798, found 241.1798.

**FT-IR**  $\nu_{\max}$ (film): 3372 (w), 2956 (w), 2930 (m), 2858 (w), 1757 (w), 1725 (s), 1460 (w), 1380 (w), 1354 (w), 1283 (w), 1251 (w), 1194 (w), 1139 (m), 1086 (w), 985 (w), 927 (w), 861 (w), 806 (w), 724 (w), 564 (w), 523 (w), 462 (w) cm<sup>-1</sup>.

## II Literaturverzeichnis

- [1] J. Niggemann, K. Michaelis, R. Frank, N. Zander, G. Höfle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2002**, 17, 2490.
- [2] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2016**, 79, 629.
- [3] R. D. Firm, C. G. Jones, *Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 382.
- [4] T. Henkel, R. M. Brunne, H. Müller, F. Reichel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 643.
- [5] R. Nelson, *The Lancet* **2003**, 362, 1726.
- [6] A. Kirschning, F. Hahn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4012.
- [7] A. Bauer in *Topics in heterocyclic chemistry, 1861-9282, Vol. 44* (Ed.: Z. Časar), Springer, Switzerland, **2016**, 209–270.
- [8] H. B. Bode, R. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6828.
- [9] G. D. Wright, *Chem. Biol.* **2000**, 7, R127-R132.
- [10] R. B. Woodward, W. E. Doering, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 849.
- [11] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3548.
- [12] R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 4057.
- [13] R. B. Woodward, E. Logusch, K. P. Nambiar, K. Sakan, D. E. Ward, B. W. Au-Yeung, P. Balaram, L. J. Browne, P. J. Card, C. H. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3215.
- [14] R. B. Woodward, J. Gosteli, I. Ernest, R. J. Friary, G. Westler, H. Raman, R. Sitrin, C. Suter, J. W. Whitesell, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 6853.
- [15] R. B. Woodward, *Pure Appl. Chem.* **1973**, 33, 145.
- [16] A. Yamamoto, A. Ueda, P. Brémond, P. S. Tiseni, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 893.
- [17] A. Ueda, A. Yamamoto, D. Kato, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 5171.
- [18] K. C. Nicolaou, Z. Yang, J. J. Liu, H. Ueno, P. G. Nantermet, R. K. Guy, C. F. Claiborne, J. Renaud, E. A. Couladouros, K. Paulvannan, *Nature* **1994**, 367, 630.
- [19] R. A. Holton, H. B. Kim, C. Somoza, F. Liang, R. J. Biediger, P. D. Boatman, M. Shindo, C. C. Smith, S. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 1599.
- [20] K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 15.
- [21] P. Vannuffel, C. Cocito, *Drugs* **1996**, 51 Suppl 1, 20.
- [22] C. Cocito, M. Di Giambattista, E. Nyssen, P. Vannuffel, *J. Antimicrob. Chemoth.* **1997**, 39, 7.
- [23] J. C. Pechère, *Drugs* **1996**, 51 Suppl 1, 13.
- [24] J. M. Harms, F. Schlünzen, P. Fucini, H. Bartels, A. Yonath, *BMC Biol.* **2004**, 2, 4.

- [25] C. Cocito, *Microbiol. Rev.* **1979**, *43*, 145.
- [26] K. P. Bateman, K. Yang, P. Thibault, R. L. White, L. C. Vining, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5335.
- [27] T. A. Mukhtar, G. D. Wright, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 529.
- [28] D. H. Bouanchaud, *J. Antimicrob. Chemoth.* **1997**, *39 Suppl A*, 15.
- [29] G. A. Pankuch, D. Hoellman, A. Bryskier, J. Lowther, P. C. Appelbaum, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 3914.
- [30] J. I. Levin, D. P. Rotella (Eds.) *RSC drug discovery, Vol. 40*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2015**.
- [31] G. A. Pankuch, G. Lin, C. Clark, P. C. Appelbaum, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 1787.
- [32] D. Knowles, *Curr. Opin. Pharmacol.* **2002**, *2*, 501.
- [33] P. Nissen, J. Hansen, N. Ban, P. B. Moore, T. A. Steitz, *Science (New York, N.Y.)* **2000**, *289*, 920.
- [34] H. Stark, M. V. Rodnina, J. Rinke-Appel, R. Brimacombe, W. Wintermeyer, M. van Heel, *Nature* **1997**, *389*, 403.
- [35] I. Agmon, T. Auerbach, D. Baram, H. Bartels, A. Bashan, R. Berisio, P. Fucini, H. A. S. Hansen, J. Harms, M. Kessler et al., *Eur. J. Biochem.* **2003**, *270*, 2543.
- [36] P. Vannuffel, M. Di Giambattista, C. Cocito, *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 16114.
- [37] J. M. Munita, C. A. Arias, *Microbiol. Spectr.* **2016**, *4*.
- [38] H. Kessler, M. Kühn, T. Löschner, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *1986*, 21.
- [39] M. J. O. Anteunis, C. van der Auwera, L. Vanfleteren, F. Borremans, *Bull. Soc. Chim. Belges* **1988**, *97*, 135.
- [40] C. A. Dvorak, W. D. Schmitz, D. J. Poon, D. C. Pryde, J. P. Lawson, R. A. Amos, A. I. Meyers, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1664.
- [41] R. H. Schlessinger, Y.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3301.
- [42] F. Tavares, J. P. Lawson, A. I. Meyers, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3303.
- [43] D. A. Entwistle, S. I. Jordan, J. Montgomery, G. Pattenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 1315.
- [44] Q. Li, I. B. Seiple, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13304.
- [45] J. Wu, J. S. Panek, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9900.
- [46] M. S. Mortensen, J. M. Osbourn, G. A. O'Doherty, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3105.
- [47] D. A. Evans, J. M. Takacs, L. R. McGee, M. D. Ennis, D. J. Mathre, J. Bartroli, *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 1109.

- [48] T. Mukaiyama in *Organic reactions* (Ed.: R. Adams), John Wiley & Sons, New York, **1942-**, 203–331.
- [49] M. T. Crimmins, J. She, *Synlett* **2004**, 1371.
- [50] M. F. Chellat, N. Proust, M. G. Lauer, J. P. Stambuli, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3246.
- [51] J. Carrillo, A. Gómez, A. M. Costa, P. Fernández, C. Isart, M. Sidera, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 4623.
- [52] C. J. Brennan, J.-M. Campagne, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5195.
- [53] B. M. Trost, C.-J. Li, *Synthesis* **1994**, *1994*, 1267.
- [54] M. Kögl, L. Brecker, R. Warrass, J. Mulzer, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2714.
- [55] M. Xuan, I. Paterson, S. M. Dalby, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5492.
- [56] M. C. Hillier, A. T. Price, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6037.
- [57] M. Braun, *Angew. Chem.* **1987**, *99*, 24.
- [58] P. Huy, J.-M. Neudörfl, H.-G. Schmalz, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 216.
- [59] S. Dong, K. Indukuri, D. L. J. Clive, J.-M. Gao, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 8271.
- [60] J.-O. Durand, M. Larchevêque, Y. Petit, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5743.
- [61] C. Kong, N. Jana, C. Jones, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13271.
- [62] D. W. Brooks, L. D.-L. Lu, S. Masamune, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 72.
- [63] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308.
- [64] P. Girard, J. L. Namy, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.
- [65] G. A. Molander, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29.
- [66] K. C. Nicolaou, S. P. Ellery, J. S. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7140.
- [67] H. B. Kagan, J. L. Namy, P. Girard, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 175.
- [68] C.-J. Li, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 5643.
- [69] G. A. Molander, J. B. Etter, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1778.
- [70] M. Kito, T. Sakai, H. Shirahama, M. Miyashita, F. Matsuda, *Synlett* **1997**, *1997*, 219.
- [71] M. Shabangi, R. A. Flowers, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1137.
- [72] J. T. Lowe, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3813.
- [73] D. R. Williams, M. A. Berliner, B. W. Stroup, P. P. Nag, M. P. Clark, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4099.
- [74] B. Hamann-Gaudinet, J.-L. Namy, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6585.
- [75] G. A. Molander, M. S. Quirnbach, L. F. Silva, K. C. Spencer, J. Balsells, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2257.
- [76] Y. Okude, S. Hirano, T. Hiyama, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 3179.

- 
- [77] K. Takai, M. Tagashira, T. Kuroda, K. Oshima, K. Utimoto, H. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6048.
- [78] H. Jin, J. Uenishi, W. J. Christ, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5644.
- [79] K. Takai, K. Nitta, O. Fujimura, K. Utimoto, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4732.
- [80] K. Namba, J. Wang, S. Cui, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5421.
- [81] M. Kurosu, M.-H. Lin, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12248.
- [82] A. Fürstner, N. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12349.
- [83] H. Guo, C.-G. Dong, D.-S. Kim, D. Urabe, J. Wang, J. T. Kim, X. Liu, T. Sasaki, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15387.
- [84] K. Namba, Y. Kishi, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5031.
- [85] A. Gil, F. Albericio, M. Álvarez, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8420.
- [86] T. D. Aicher, K. R. Buszek, F. G. Fang, C. J. Forsyth, S. H. Jung, Y. Kishi, M. C. Matelich, P. M. Scola, D. M. Spero, S. K. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3162.
- [87] D.-S. Kim, C.-G. Dong, J. T. Kim, H. Guo, J. Huang, P. S. Tiseni, Y. Kishi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15636.
- [88] K. Kobayashi, Y. Fujii, Y. Hirayama, S. Kobayashi, I. Hayakawa, H. Kigoshi, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1290.
- [89] J. T. Njardarson, K. Biswas, S. J. Danishefsky, *Chem. Commun.* **2002**, 2759.
- [90] P. Breuilles, D. Uguen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3149.
- [91] C. A. Thomas, E. R. Talaty, J. G. Bann, *Chem. Commun.* **2009**, 3366.
- [92] A. J. Birch, *Pure Appl. Chem.* **1963**, *7*, 527.
- [93] J. Kennedy, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 25.
- [94] A. Kirschning, F. Taft, T. Knobloch, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3245.
- [95] K. Patel, M. Piagentini, A. Rascher, Z.-Q. Tian, G. O. Buchanan, R. Regentin, Z. Hu, C. R. Hutchinson, R. McDaniel, *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 1625.
- [96] L. Whitesell, S. L. Lindquist, *Nat. Rev. Cancer* **2005**, *5*, 761.
- [97] L. Neckers, K. Neckers, *Expert Opin. Emerg. Drugs* **2005**, *10*, 137.
- [98] K. J. Weissman, *Trends Biotechnol.* **2007**, *25*, 139.
- [99] S. Weist, R. D. Süßmuth, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, *68*, 141.
- [100] R. D. Süßmuth, W. Wohlleben, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, *63*, 344.
- [101] S. Weist, B. Bister, O. Puk, D. Bischoff, S. Pelzer, G. J. Nicholson, W. Wohlleben, G. Jung, R. D. Süßmuth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3383.
- [102] A. Kirschning, K. Harmrolfs, T. Knobloch, *C. R. Chim.* **2008**, *11*, 1523.

- [103] J. R. Junutula, K. M. Flagella, R. A. Graham, K. L. Parsons, E. Ha, H. Raab, S. Bhakta, T. Nguyen, D. L. Dugger, G. Li et al., *Clin. Cancer Res.* **2010**, *16*, 4769.
- [104] J. A. Reddy, E. Westrick, H. K. R. Santhapuram, S. J. Howard, M. L. Miller, M. Vetzal, I. Vlahov, R. V. J. Chari, V. S. Goldmacher, C. P. Leamon, *Cancer Res.* **2007**, *67*, 6376.
- [105] F. Taft, M. Brünjes, H. G. Floss, N. Czempinski, S. Grond, F. Sasse, A. Kirschning, *ChemBioChem.* **2008**, *9*, 1057.
- [106] F. Taft, K. Harmrolfs, I. Nickeleit, A. Heutling, M. Kiene, N. Malek, F. Sasse, A. Kirschning, *Chemistry* **2012**, *18*, 880.
- [107] R. Thiericke, J. Rohr, *Nat. Prod. Rep.* **1993**, *10*, 265.
- [108] J. Staunton, K. J. Weissman, *Nat. Prod. Rep.* **2001**, *18*, 380.
- [109] C. Hertweck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4688.
- [110] B. Lowry, T. Robbins, C.-H. Weng, R. V. O'Brien, D. E. Cane, C. Khosla, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16809.
- [111] I. Koryakina, J. B. McArthur, M. M. Draelos, G. J. Williams, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4449.
- [112] J. Staunton, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **1998**, *2*, 339.
- [113] J. R. Jacobsen, C. R. Hutchinson, D. E. Cane, C. Khosla, *Science (New York, N.Y.)* **1997**, *277*, 367.
- [114] S. Fushimi, K. Furihata, H. Seto, *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1026.
- [115] Y.-L. Chen, J. Zhao, W. Liu, J.-F. Gao, L.-M. Tao, H.-X. Pan, G.-L. Tang, *Gene* **2012**, *509*, 195.
- [116] K. Geyer, S. Sundaram, P. Sušnik, U. Koert, T. J. Erb, *ChemBioChem.* **2020**, *21*, 2080.
- [117] B. J. Beck, C. C. Aldrich, R. A. Fecik, K. A. Reynolds, D. H. Sherman, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12551.
- [118] K. Hinterding, S. Singhanat, L. Oberer, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8463.
- [119] T. Saravanan, R. Selvakumar, M. Doble, A. Chadha, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1360.
- [120] R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856.
- [121] N. Arai, H. Satoh, N. Utsumi, K. Murata, K. Tsutsumi, T. Ohkuma, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3030.
- [122] Z. Fang, M. Wills, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8594.
- [123] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nat. Protoc.* **2007**, *2*, 2451.
- [124] S. Brandänge, H. Leijonmarck, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3025.



- [125] S. Brandänge, M. Färnbäck, H. Leijonmarck, A. Sundin, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11942.
- [126] Y.-S. Zhao, X.-Q. Tang, J.-C. Tao, P. Tian, G.-Q. Lin, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 4400.
- [127] J. A. Calderone, W. L. Santos, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4154.
- [128] D. M. Roberts, C. Bartel, A. Scott, D. Ivison, T. J. Simpson, R. J. Cox, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1116.
- [129] D. Kalaitzakis, S. Kambourakis, D. J. Rozzell, I. Smonou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2418.

## Eidesstattliche Erklärung

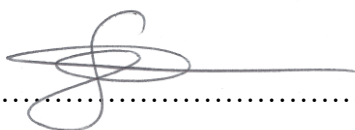
Ich erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Chemie, versucht wurde.

Ich versichere, dass ich meine vorgelegte Dissertation

„Studien zur Totalsynthese von Pristinamycin II<sub>A</sub> und Synthese biologischer Synthons“

selbst und ohne fremde Hilfe verfasst, nicht andere als die in ihr angegebenen Quellen oder Hilfsmittel benutzt, alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet, sowie die Dissertation in der vorliegenden oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen in- oder ausländischen Hochschule anlässlich eines Promotionsgesuchs oder zu anderen Prüfungszwecken eingereicht habe.

Marburg, 7.09.2020,

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'S' followed by a horizontal line.

.....  
Ort, Datum, Unterschrift